

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1957

THÈSE

447

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

MUSTAPHA BEN SALEM

Né le 12 novembre 1921, à Tunis (Tunisie)

Présentée et soutenue publiquement le

1957

Contribution à l'étude
du

Traitement du Diabète sucré
par le Glybutamide

A propos de 113 observations recueillies
à l'hôpital Charles Nicolle de Tunis

Président : M. JUSTIN BESANÇON, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1957

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **MUSTAPHA BEN SALEM.**

Date de la soutenance :

Numéro d'ordre :

1

MUSTAPHA BEN SALEM. —

Contribution à l'étude de traitement du Diabète sucré par le Glybutamide à propos de 113 observations recueillies à l'hôpital Charles Nicolle de Tunis. — *Paris, Jouve, édit., 1957, in-8°, 66 p.*

(*Th. Méd. (Et.), Paris, 1957, N°*).

2

MUSTAPHA BEN SALEM. —

Contribution à l'étude du traitement du Diabète sucré par le Glybutamide à propos de 113 observations recueillies à l'hôpital Charles Nicolle de Tunis. — *Paris, Jouve édit., 1957, in-8°, 66 p.*

(*Th. Méd. (Et.), Paris, 1957, N°*).

3

MUSTAPHA BEN SALEM. —

Contribution à l'étude du traitement du Diabète sucré par le Glybutamide à propos de 113 observations recueillies à l'hôpital Charles Nicolle de Tunis. — *Paris, Jouve édit., 1957, in-8°, 66 p.*

(*Th. Méd. (Et.), Paris, 1957, N°*).

4

MUSTAPHA BEN SALEM. —

Contribution à l'étude du traitement du Diabète sucré par le Glybutamide à propos de 113 observations recueillies à l'hôpital Charles Nicolle de Tunis. — *Paris, Jouve édit., 1957, in-8°, 66 p.*

(*Th. Méd. (Et.), Paris, 1957, N°*).



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1957

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

MUSTAPHA BEN SALEM

Né le 12 novembre 1921, à Tunis (Tunisie)

Présentée et soutenue publiquement le

1957

Contribution à l'étude
du



Traitement du Diabète sucré
par le Glybutamide

A propos de 113 observations recueillies
à l'hôpital Charles Nicolle de Tunis

Président : M. JUSTIN BESANÇON, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUE, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1957

DOYEN HONORAIRE :

M. Baudouin.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Baudouin, Benard, Cadenat, Carnot, Chabrol, Champy, Chevassu, Delbet, Donzelot, Gastinel, Guillain, Halphen, Harvier, Laroche (G.), Laubry, Lemaitre, Lemierre, Lévy-Solal, Lhermitte, Lian, Loeper, Marion, Mathieu, Mocquot, Mondor, Mulon, Olivier (E.), Ombrédanne, Sannié, Sézary, Tanon.

DOYEN..... **Léon BINET**
Membre de l'Institut

ASSEESSEUR **Jean VERNE**

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie.....		CORDIER.
Anatomie pathologique.....		DELARUE.
Bactériologie.....		FASQUELLE
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports.....		CHAILLEY-BERT.
Biologie médicale.....		FAUVERT.
Cancérologie médicale et sociale.....		BERNARD (J.)
Carcinologie.....		N...
Chimie médicale.....		JAYLE
Cliniques chirurgicales.....	Hôtel-Dieu.....	BROCC
	Broussais.....	DE GAUDART-D'ALLAINES
	Salpêtrière.....	MOULONGUET.
	Cochin.....	QUÉNU.
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique.....		MERLE D'AUBIGNÉ
Clinique de cardiologie.....		MOUQUIN.
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie.....		FÈVRE.
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire.....		MONOD.
Clinique de la Tuberculose.....		BERNARD (F.).
Clinique de neuro-chirurgie.....		PETIT-DUTHILIS.
Clinique de puériculture.....		LELONG.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....		DEGOS.
Clinique des maladies du sang.....		CHEVALLIER.
Clinique des maladies du système nerveux.....		ALAJOUANINE.
Clinique des maladies des enfants.....		DEBRÉ (R.).
Clinique des maladies infectieuses.....		MOLLARET.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale.....		DELAY.
Clinique du diabète sucré et des maladies de la nutrition.....		BOULIN
Clinique gynécologique.....		FUNCK-BRENTANO
Cliniques médicales.....	Hôtel-Dieu.....	BARIÉTY.
	Bichat.....	J. BESANÇON.
	Cochin.....	MOREAU.
	Broussais.....	DE GENNES
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique.....		DEBRAY.
Clinique médicale propédeutique.....		PASTEUR VALLERY-RADOT.
Cliniques obstétricales.....	Tarnier.....	LANTUÉOUL.
	Baudelocque.....	LACOMME.
	Port-Royal.....	VARANGOT
Clinique ophtalmologique.....		VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....		AUBIN.
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel).....		RICHET.
Clinique psychiatrique infantile.....		HEUYER.

	MM.
Clinique rhumatologique et sociale	COSTE.
Clinique stomatologique	DECHAUME.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÉNÈQUE.
Clinique thérapeutique médicale.....	LEMAIRE.
Clinique urologique.....	FEY.
Embryologie.....	GIROUD.
Génétique	LAMY.
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie.....	SOULIE.
Histologie	VERNE.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive.....	JOANNON.
Médecine du travail.....	DESOILLE.
Médecine légale	PIÉDELIEVRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GALLIARD.
Pathologie chirurgicale.....	MENEGAUX.
Pathologie exotique.....	LAVIER.
Pathologie expérimentale et comparée	LENÈGRE.
Pathologie humorale et immunologie expérimentale	MERKLEN.
Pathologie médicale.....	DECOURT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	GARCIN.
Pédiatrie sociale	MARIE (J.).
Pharmacologie et matière médicale.....	HAZARD
Physiologie.....	BINET.
Physico-chimie médicale (Chaire à titre personnel)	DOGNON.
Physique médicale.....	STROM.
Radiologie médicale.....	DESGREZ.
Technique chirurgicale.....	PATEL.
Thérapeutique	TURPIN.

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFÉRENCES-AGRÉGÉS ET AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	{ CABROL. DEBEYRE. DELMAS. Pr. s. ch. OLIVIER.		{ FLABEAU. GERMAIN. GOSSET. LAURENCE.
Anatomie pathologique	{ GAUTHIER-VILLARS. (M ^{lle} P.) Pr. s. ch. BUSSER. GOUYGOU	Pathologie chirurgicale	{ LORTAT-JACOB. MATHEY. OLIVIER (Cl.). POILLEUX. THOMERET. VERNE (J. M.).
Bactériologie.....	{ CHRISTOL. NEVOT.		{ LOEPER (J.). MAURICE.
Biochimie médicale ...	{ ETTORI. POLONOVSKI.	Pathologie expériment.	{ BOUVIER. BOUDIN. BRICAIRE BRISSAUD. CASTAIGNE. CONTE. DEROT. DOMART. LAMOTTE. LAROCHE. MACREZ. MILLIEZ. PÉQUIGNOT. PERRAULT. RAMBERT. ROYER.
Biologie méiicale.....	BOURLIÈRE.		
Dermato-syphiligraphie.	DUPERRAT		
Embryologie.....	TUCHMANN.		
Histologie	{ BULLIARD. COUJARD.		
Hydrologie.....	CORNET.		
Hygiène	{ BOYER. DEPARIS. Pr. s. ch.	Pathologie médicale ...	
Maladies infectieuses...	BASTIN.		
Médecine légale et du travail.....	{ DÉROBERT. Pr. s. ch. GAULTIER. HADENGUE.		
Neurochirurgie.....	DAVID.		
Neurologie.....	LHERMITTE.		

Obstétrique.....	{	GRASSET.	Pathologie médicale...	{	THIEFFRY.
		LE LORIER.			TURIAF.
		LEPAGE.			WOLFROMM.
		MERGER.			JOSEPH
		MORIN.			POLONOVSKI (Cl.).
Ophtalmologie.....	{	RAVINA.	Pédiatrie.....	{	MOZZICONACCI
		ROBEY.			LÉVY (M ^{lle}) Pr. s. ch.
Orthopédie.....	{	BREGEAT.	Pharmacologie.....	{	CHEYMOL Pr. s. ch.
		DESVIGNES.			BARGETON.
Oto-rhino-laryngologie.	{	JUDET.	Physiologie.....	{	DEJOURS.
		N. .			PARROT.
		AUBRY.			DJOURNO Pr. s. ch.
Parasitologie.....	{	MADURO.	Physique médicale....	{	GOUGEROT.
					Pneumo-Phtisiologie...
Parasitologie coloniale.	{	BRUMPT	Psychiatrie.....	{	KREIS.
	{	CHABAUD.			BARUK.
Pathologie chirurgicale	{	ABOULKER.	Psychiatrie infantile...	{	PICHOT.
		BARCAT.			MICHAUX.
		BAUMANN.	Rhumatologie.....	{	DELBARRE.
		CAUCHOIX.			CERNÉA.
		DUBOST.	Stomatologie.....	{	CHAPUT. (M ^{me})
		FAUREL.			CHASSAGNE.
			Urologie.....	{	KUSS.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGRÉGÉS

RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

GATELLIER (Clinique chirurgicale), LE LORIER (Obstétrique),
VAUDESCAL (Obstétrique).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS

CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale...	{	Clinique médicale.....	{
Clinique médicale.....	{	Clinique obstétricale...	{
Clinique médicale.....	{	Clinique ophtalmologique.	{
		Clinique urologique....	COUVELAIRE.

MM.

Secrétaire de la Faculté..... J. MOREL.
Secrétaire-adjoint..... M^{lle} CHAINTREUIL.

Bibliothécaire en chef..... Docteur A. HAHN.
Conservateur M^{lle} GOICHON
Bibliothécaires { M^{lles} DUMAITRE, LE NOIR.
METIN, QUIÉVREUX.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

Dont le souvenir ne cesse de me guider.

A MA MÈRE

Avec ma profonde affection.

A MA FEMME

Dont la présence m'a été d'un inestimable soutien.

A MA FILLE SORAYA

A MON FRÈRE

Dont le soutien ne m'a jamais fait défaut.

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR JUSTIN-BESANÇON

Professeur de la chaire de Clinique Médicale Bichat

Membre de l'Académie de Médecine,

Officier de la Légion d'Honneur,

*Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la
présidence de cette thèse,*

En hommage respectueux.

A MON MAITRE,
LE DOCTEUR BENMUSSA

*Qui au cours de mon internat dans son service m'a
toujours témoigné une grande bienveillance. Ses pré-
cieux conseils m'ont permis la réalisation de cette thèse.*

A MON AMI
LE DOCTEUR ANDRÉ NAHUM

Dont la participation à notre travail a été décisive.

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS

Contribution à l'étude du Traitement du Diabète sucré par le Glybutamide

A propos de 113 observations recueillies
à l'hôpital Charles Nicolle de Tunis

Préambule

A la suite de la découverte des sulfamides hypoglycémiants, nous avons choisi de faire notre thèse sur cette nouvelle médication, parce qu'elle nous paraît être une acquisition importante dans le traitement du diabète sucré.

Même si les avantages que ces sulfamides apportent, doivent rester limités, il n'en est pas moins certain que leur introduction dans la pratique courante, sera un soulagement pour un grand nombre de malades, tant au point de vue social que moral.

En tout cas, l'espoir qu'ils ont soulevé en Tunisie, pays où le nombre de diabétiques est considérable, alors que la protection sociale est faible, ou inexistante, et le niveau de vie généralement bas, justifie l'intérêt que nous devons porter à ce nouveau mode de traitement du diabète en espérant que la découverte des sulfamides hypoglycémiants ouvrent la voie à de nouvelles recherches afin d'obtenir des corps ayant une action plus importante et plus spécialisée sur le métabolisme des hydrates de Carbone.

Historique

En 1921, deux élèves de MACLEAD, BANTING et BEST, isolent pour la première fois une hormone hypoglycémisante sécrétée par les îlots de Langerhans, hormone dont on soupçonnait l'existence et que SCHAEFFER avait déjà appelé « insuline » (1916).

ABEL-SCOTT l'obtiennent sous forme cristallisée.

Les recherches ultérieures permettent de mettre au point des insulines à action ralentie : « Insuline Protamine Zinc », de Hagedorn et Scott, « Insuline Globine Zinc », de Reiner, « Di-Insuline-Insuline protamine cristallisée » ou « Neutral-protamine-Hagedorn » (N. P. H.), et les dernières insulines au Zinc à action lente.

En même temps, l'on cherchait des produits actifs par voie buccale, les uns furent abandonnés parce qu'inefficaces, les autres parce que toxiques, notamment les dérivés de la guanidine.

D'un autre côté, les expérimentateurs cherchent à élucider la pathogénie du diabète : JACOBS, DUNN, créent le diabète alloxanique par nécrose des cellules β du pancréas qui sécrètent l'Insuline. YOUNG et HOUSSAY étudient le rôle de l'hypophyse. On s'attaque également aux autres glandes endocrines, au système nerveux diencephalique.

Survient l'ère des sulfamides. Certains d'entre eux expérimentés dans la maladie de Basedow montrent une action hypoglycémisante que l'on s'explique mal.

Et le pancréas un moment délaissé retient à nouveau l'attention.

Depuis les travaux de BLOOM (1931) on sait qu'il existe, chez l'homme, deux sortes de cellules α et β au niveau de l'îlot de Langerhans.

Mais il faut attendre les travaux de Gomori et de Ferner et la

mise en œuvre de colorations spéciales, pour préciser le nombre, la forme et la répartition des cellules α .

La signification physiologique de ces cellules α fut longtemps controversée.

En 1938, BENSLEY et WERNER prouvent que ces cellules ne sécrètent pas d'insuline.

Beaucoup plus tard (1947-1948), les travaux de Sutherland, de Duvet et Von Heard prouvent l'existence d'une hormone à activité hyperglycémiant sécrétée au niveau des cellules α et qu'ils appellent le Glucagon.

Enfin (1949-1951), FERNER et GAEDE isolèrent cette hormone.

Mais dès 1942 à la suite d'observations cliniques faites par le Professeur JANBON, le Professeur A. LOUBATIÈRES de la Faculté de Médecine de Montpellier et collaborateurs entreprenaient l'étude expérimentale de l'action d'un dérivé sulfamidé, le Para-amino-benzène-sulfamido-izopropyl-thiodiazol ou 2254 RP, sur le diabète sucré.

L'action du 2254 RP, fut à l'époque expliquée par les propriétés insulino-sécrétrices de ce produit. D'autres dérivés sulfamidés furent étudiés en 1944 qui étaient doués de propriétés physiologiques et pharmacologiques analogues à celles du 2254 RP ; A. LOUBATIÈRES proposait des essais cliniques à l'aide de ce dernier parce que le mécanisme d'action de cette substance paraissait le mieux connu. Malheureusement les travaux remarquables d'A. Loubatières et de ses collaborateurs restèrent alors sans applications cliniques.

Et ce n'est qu'en 1954 que des auteurs allemands le Professeur HANS FRANKE & J. FUCHS, du premier service de médecine interne de l'Auguste Viktoria Krankenhaus de Berlin-Schonberg et à leur suite le Professeur BERTRAM de la deuxième clinique médicale de l'Hôpital de Hambourg-Barmbeck firent paraître une série d'observations cliniques où ils mettaient en application un nouveau dérivé sulfamidé différent du corps étudié par les auteurs français et dont les propriétés hypoglycémiantes sont indéniables. Le nouveau produit qui est un dérivé de l'urée fut nommé le Glybutamide ou (N I Sulfanilyl-N 2 n Butyl carbamide).

Désormais, l'action hypoglycémiant de certains sulfamides est un fait solidement établi.

D'autres publications de plus en plus nombreuses faisant état de travaux expérimentaux et d'observations cliniques se multiplièrent en Allemagne par BERTRAM, BENDFELDT, OTTO, FRANKE, FUCHS, ACHELIS, HARDEBECK, FERNER, VAN HOLT. En France, par R. BOULIN, LOUBATIÈRES, A. RAVINA, M. DEROT, M. RATHERY, P. PIGNARD et Collaborateurs, KLOTZ, AVRIL et Collaborateurs, M. PESTEL, etc...

Dans toutes ces publications, tous les auteurs s'accordent à reconnaître qu'une étape importante vient d'être franchie dans le traitement du diabète humain et que les sulfamides hypoglycémiants bien qu'imparfaitement connus encore sont appelés à avoir une large application en pratique médicale.

A Tunis, nos premiers travaux cliniques ont commencé en juin 1956 sous la direction de notre maître le Docteur BENMUSSA Chef du Service de Médecine à l'hôpital Charles Nicolle, avec la collaboration du Docteur A. NAHUM. De juin à novembre 1956, nous avons pu traiter et suivre 113 diabétiques pris tout à fait au hasard. Une première communication sur ces essais fût donnée par les docteurs, BENMUSSA et A. NAHUM le 16 novembre 1956 à la Société des Sciences Médicales de Tunisie.

C'est le fruit de ces premières études faites uniquement avec le Glybutamide, le seul produit qui ait été mis à notre disposition à l'époque, que je voudrais rapporter ici.

LES SULFAMIDES HYPOGLYCÉMIANTS QUI ONT FAIT L'OBJET D'ÉTUDES EXPÉRIMENTALES ET CLINIQUES

Il en existe trois mis au point en France par A. LOUBATIÈRES.

1. Le para-amino benzène sulfamido isopropyl thiodiazol ou 22 54 RP.
2. Le para-amino benzène sulfamido butyl thiodiazol ou 22 61 RP.
3. Le para-amino benzène sulfamido amyl thiodiazol ou 22 59 RP.

Et trois qui ont été mis au point en Allemagne.

1. Le N. Sulfanilyl N n butyl carbamide ou Glybutamide.
2. Le N. Sulfonyl p. m-ethylbenzène.
3. Le N n butyl uréc.

Seuls le 1^{er} et le 3^e sont commercialisés en France, sous le nom de Glucidoral et de D. 860. Nous ne nous étendrons pas sur la structure chimique de ces différents dérivés mentionnons simplement que d'après les recherches de A. LOUBATIÈRES, BOVET et DUBOST, l'action hypoglycémiant paraît supportée surtout par la chaîne latérale fixée sur le noyau thiodiazol dans le cas des sulfamides français. La fonction $\text{SO}^2 \text{NH}$ commune à tous les sulfamides semble indispensable à l'action hypoglycémiant.

ÉTUDE PHARMACOLOGIQUE ET PHYSIOPATHOLOGIQUE DU PARAAMINO PHÉNYL SULFONYL N BUTYLURÉE OU GLYBUTAMIDE

Caractères chimiques

Le Glybutamide est un corps synthétique dont la formule développée est la suivante :



Poids moléculaire 271,35

Point de fusion 138-141

Il se présente sous forme d'une poudre blanc jaunâtre insipide, finement cristallisée, difficilement soluble dans l'éther et le chloroforme, soluble dans l'alcool et dans l'acétone, ainsi que dans les acides dilués et les solutions alcalines.

Toxicité

L'ensemble des expériences faites sur des animaux de laboratoire a démontré que la toxicité du Glybutamide est nulle aux doses thérapeutiques et que le cobaye et le rat supportent sans aucun trouble apparent des doses importantes du produit per os et par voie intra-péritonéale. Un certain nombre d'animaux ont été sacrifiés pour l'examen histologique.

Etude histologiques des viscères

FERNER a établi que le Glybutamide utilisé aux doses thérapeutiques n'entraîne aucune modification histologique tant au niveau du pancréas que du foie et du rein.

L'emploi de doses 20 à 57 fois supérieures aux doses thérapeutiques a montré les faits suivants : *au niveau du foie* aucune modification. *Au niveau du rein*, un syndrome d'hyperactivité en rapport avec l'élimination d'une grande quantité du produit et la réabsorption tubulaire d'un important pourcentage de celui-ci. *Au niveau du pancréas*, une augmentation des îlots de Langerhans, les cellules β ne présentaient pas de modification, par contre, un certain nombre de cellules α présentaient une diminution des granulations cytoplasmiques mais avec intégrité des noyaux.

Cet aspect concorde avec l'hypothèse d'une diminution de sécrétion de glucagon par les cellules α sous l'effet du Glybutamide, par ailleurs l'intégrité des noyaux serait en faveur du caractère transitoire de l'hypoglycémie obtenue. D'une façon générale, l'aspect histologique des viscères est celui de modification réversible, ce caractère de réversibilité est confirmé par la survie en bonne santé des animaux non sacrifiés examinés pendant six semaines à deux mois après la fin de l'expérimentation.

Résorption et élimination

La résorption du Glybutamide pris par voie buccale chez l'homme est rapide et totale ; après une prise per os de 2 à 4 g, la teneur du sérum est maxima en deux heures environ.

Par contre, l'élimination est lente, 24 h. après la prise per os, la quantité éliminée dans les urines ne dépasse pas 8 à 15 % de la dose ingérée.

Cette élimination lente s'explique par le faible degré d'acétylation du produit (ACHELIS).

Le taux stable et durable de la concentration sanguine s'expliquerait par le fait que la fraction libre non acétylée est en grande partie réabsorbée par les tubes contournés et que l'excrétion urinaire intéresse avant tout la fraction acétylée. Il est ainsi possible de maintenir un taux de concentration sanguine parfaitement actif avec une seule dose quotidienne.

KLEINSORGE a pu établir que 90 % du Glybutamide était réabsorbé au niveau des tubuli et grâce à la méthode de dialyse, qu'il y a fixation réversible importante du produit sur l'albumine du sérum. On peut donc expliquer le taux sanguin élevé et prolongé par une

réabsorption tubulaire intense et par une fixation réversible sur l'albumine du sérum. Enfin ACHELIS a pu vérifier que le Glybutamide acétylé n'avait pas d'action hypoglycémiante.

Action hypoglycémiante

Les expériences sont faites sur des lapins. La dose minima active chez le lapin est d'environ 0 g 35 par voie intraveineuse. Avec une dose de 0 g 40/kg, on obtient un abaissement de la glycémie de 35 à 40 % durant plusieurs heures. Si l'on augmente la dose jusqu'à 0 g 50/kg, toujours par voie intraveineuse, l'abaissement de sucre sanguin n'est pas plus important mais est plus durable. Cette diminution de la glycémie persiste environ 10 à 12 heures. Avec une dose de 1 g/kg, on obtient une baisse importante de la glycémie qui atteint la zone hypoglycémique et qui persiste de 10 à 12 heures. L'action par voie buccale n'est pas différente de l'action par voie intraveineuse. L'expérience peut être répétée plusieurs jours de suite. Il n'y a pas d'accoutumance des animaux à ce produit.

L'étude pharmacologique du Glybutamide a mis en évidence le fait suivant : Il semble exister au cours de ces épreuves d'hypoglycémie provoquée une dose optima d'efficacité du produit. Des doses légèrement plus élevées n'apportent pas de nouvelles baisses de la glycémie ; mais si l'on augmente fortement les doses, passant chez le lapin par exemple de 0 g 60/kg intraveineux à 1 g 40/kg, on constate l'apparition d'un renversement hyperglycémique.

Cette particularité a un très grand intérêt pratique car les risques d'hypoglycémie se trouvent ainsi limités.

Enfin, avec le Glybutamide on n'a pas observé d'hypoglycémie irréversible quelles que soient les conditions expérimentales.

Action sur le diabète alloxanique

BERINGER & LINDNER, chez le lapin atteint de diabète alloxanique grave, ne constatent pas d'abaissement de la glycémie par le glybutamide (Ils injectent d'abord 260 mg/kg d'alloxane par voie intra-veineuse ; 5 jours après, ils donnent aux animaux 2 g 50 de produit par voie orale). Ils remarquent également que le Glybutamide n'augmente pas la réserve glycogénique du foie chez les

lapins atteints de diabète alloxanique. Pour ces Auteurs, ces expériences semblent prouver que l'action hypoglycémique du Glybutamide ne s'exerce qu'en cas d'existence de cellules β de forte vitalité.

GEPTS, CHRISTOPHE et BELLENS étudient l'action du Glybutamide sur des rats alloxanodiabétiques. Ils constatent que le traitement n'a pas entraîné de chute du taux de la glycémie. Les cellules β toujours moins nombreuses que chez le rat normal, sont cependant relativement abondantes. Elles sont toujours fortement dégranulées. Aucune différence entre leur aspect chez le rat témoin et le rat traité n'a pu être relevée. Les cellules α sont nombreuses, bien granuleuses et sans la moindre anomalie histologique chez tous les animaux de ce groupe. Le glycogène hépatique est généralement abondant et on ne relève aucune différence notable entre les animaux traités et les témoins.

VON HOLT, VON HOLT et KRONER confirment également l'absence d'action du Glybutamide sur le diabète alloxanique.

Par contre, ACHELIS a observé que, alors que les animaux atteints d'un diabète alloxanique *grave* ne réagissaient pas au produit les animaux porteurs d'un diabète alloxanique *modéré* répondaient bien à condition de recevoir de l'insuline exogène en quantité d'ailleurs généralement peu importante. Il conclut que l'existence d'Insuline est donc indispensable à l'action du Glybutamide, mais que son origine peut être endogène ou exogène. L'hypothèse d'une potentialisation extra-pancréatique de l'insuline paraît intéresser l'auteur. Il ne faut cependant pas oublier la difficulté pour ne pas dire l'impossibilité de doser la gravité de l'atteinte alloxanique de même que la fréquence des améliorations et même des guérisons spontanées au cours des diabètes alloxaniques modérés.

Cette observation rejoint celle de LOUBATIÈRES et Collaborateurs (Sem. Hôpitaux, Paris, 6 juillet 1956) dans laquelle il démontre que le 22 54 RP est hypoglycémiant chez les animaux qui ont été rendus diabétiques par injection d'alloxane à condition que le diabète alloxanique ne soit ni grave ni ancien ; en effet, dans ce cas, il persiste un fond de diabète difficilement réductible.

Il semble que pour que se manifeste l'action hypoglycémiante du 22.54. RP, il faut qu'il persiste dans le corps un certain degré de capacités régulatrices de la glycémie, autrement dit la persistance

d'un certain nombre de cellules β stimulables et capables de sécréter de l'insuline à partir de l'îlot de Langerhans. Et, LOUBATIÈRES conclut qu'on peut admettre que les sulfamides agissent en stimulant — au moins dans un premier temps — la sécrétion d'insuline par les cellules β .

Glybutamide et glycogène hépatique

BERINGER et LINDENER observent avec le Glybutamide chez l'animal à jeun, une augmentation du glycogène hépatique par comparaison avec les animaux témoin. Par contre, la quantité du glycogène musculaire reste inchangée ou légèrement diminuée. L'étude des modifications apportées par une charge en dextrose montre que le produit entraîne une augmentation évidente du stock de glycogène.

VON HOLT, VON HOLT et KRONER étudient des rats normaux traités avec le Glybutamide et remarquent qu'ils présentent une augmentation nette du glycogène hépatique. Cette action se produit que les animaux soient à jeun ou alimentés, au moment de l'expérience. Le mécanisme de cette action est encore mal élucidé. Les Auteurs déclarent n'avoir pas remarqué de modifications dans l'activité de la glucose-6-phosphatase (l'augmentation du glycogène ne pourrait donc pas s'expliquer par l'intermédiaire de cet enzyme).

Le Glybutamide se différencie également de l'insuline qui provoque dans les tissus musculaires une augmentation de la formation de glycogène *in vivo* et *in vitro*, alors qu'il est sans action sur le taux du glycogène musculaire.

Glybutamide. Cortico surrénales et hypophyse

GEPST, CHRISTOPHE, BELLENS, expérimentant sur les rats, notent parfois une délipoidation partielle du cortex et des images de vacuolisation de la médullaire.

KRACHT d'une part et FERNER et RUNGE d'autre part, étudient les surrénales des animaux traités par le Glybutamide au point de vue histologique et remarquent une certaine stimulation de la cortico-surrénale.

Von HOLT lui, constate un appauvrissement de la capsule surrénale en acide ascorbique. Il explique cet appauvrissement par un mécanisme semblable à celui de l'A. C. T. H.

HOUSSAY et PENHOS remarquent que les animaux surrénalectomisés sont beaucoup plus sensibles à l'action hypoglycémiante du Glybutamide. L'hydrocortisone protège les rats sans surrénales.

Toutes ces expériences étant faites avec des doses infiniment supérieures aux doses thérapeutiques.

RAVINA et PESTEL ont étudié en clinique les modifications possibles de l'élimination des hormones cortico-surrénales et celles des gonadotrophines urinaires. Ils concluent que la Glybutamide ne modifie ni les uns ni les autres.

La Glybutamide est également sans action sur le diabète cortisonique.

RAUSCH-STROOMANN et SAUER confirment par leurs travaux cliniques les observations faites par RAVINA. Ils n'ont pas noté au cours du traitement par la Glybutamide de modifications significatives de l'élimination urinaire des stéroïdes.

D'après ces Auteurs, la cortico-surrénale ne jouerait aucun rôle dans le mécanisme d'action de la Glybutamide.

PROPRIÉTÉS DIVERSES

1. — Action sur le métabolisme des lipides

DEROT, RATHERY, PIGNARD, GOURY-LAFFONT et JUSTIN notent avec la Glybutamide une baisse importante du cholestérol à la fois chez les diabétiques et chez les non-diabétiques, ainsi que des lipides totaux. Un certain nombre d'autres Auteurs, soit allemands, soit français, sont venus confirmer cette baisse du cholestérol et des lipides sous l'action du produit.

2. — Incidence sur l'azote résiduel

Si l'on mesure l'azote résiduel sanguin, on a la surprise de constater qu'il augmente lorsque augmente le taux sanguin du Glybutamide.

Cette modification est due au fait que l'azote contenu dans la molécule de produit est dosé avec l'azote résiduel normal du sang et fausse donc le dosage par excès.

ACTION DE LA GLYBUTAMIDE SUR LA FONCTION HÉPATIQUE

R. BOULIN, DEROT, etc... ont pratiqué sur tous leurs malades des « complets hépatiques » avant et après traitement (thymol test-céphaline, cholestérol, lipides et protides totaux-sérum/globuline, etc...). Ils n'ont jamais rien constaté d'anormal.

Tous les Auteurs allemands et américains sont également d'accord sur ce fait (RIDOLFO et KIRTLEY etc...).

ACTION DE LA GLYBUTAMIDE SUR LA GLANDE THYROÏDE

Cet effet a été étudié par KUUSITO et ANTILA chez le rat.

Ils ont trouvé une augmentation de poids de la thyroïde. Histologiquement, celle-ci paraissait le siège d'une activité accrue par rapport aux témoins.

L'Iode fixée sur les protéines du sérum était en quantité moindre chez les animaux d'expérience que chez les témoins.

L'expérimentation pharmacologique faite avec des doses très élevées ne s'est pas trouvée confirmée par la clinique où les doses utilisées sont beaucoup plus faibles.

RAVINA et PESTEL ne trouvent pas de modifications dans la fonction thyroïdienne.

Mc. GAVACK et Coll. chez 20 diabétiques après un traitement par la Glybutamide à raison de 1 g/jour pendant 20 semaines ne constatent aucune modification de l'élimination de l'Iode par la thyroïde, du métabolisme de base ni de l'Iode Sérique.

TOLÉRANCE RÉNALE

JACOBI et KAMMRATH ont donné de la Glybutamide à des malades porteurs de néphropathies et n'ont pas constaté d'aggravation au cours du traitement (Examen des urines, T. A., azote résiduel, fonds d'œil, etc...).

Ces auteurs rappellent la solubilité satisfaisante du produit même

en milieu acide (ACHELIS et HARDEBECK) et l'absence de cristallisation sur 2 000 cas observés.

RAMEL et HOFSTETTER ne notent pas de modifications au cours du traitement chez des malades présentant des albuminuries ou un sédiment urinaire.

RICKETTS ne note pas de troubles rénaux.

RIDOLFO et KIRTLEY ont examiné à plusieurs reprises les urines d'une cinquantaine de malades et n'ont pas trouvé de phénomènes de cristallurie.

BOULIN cite une seule contre-indication : les diabètes azotémiques.

BERTRAM, sur 941 cas n'a jamais observé de troubles de la fonction rénale ni de cristallurie.

EFFET SUR L'HÉMATOPOIÈSE

JACOBI et KAMMRATH n'ont pas constaté de modifications hématologiques sur une centaine de malades observés.

RAVINA et PESTEL notent également l'absence de modification de l'hématopoïèse.

Les Auteurs allemands dans leurs premiers travaux (BERTRAM, etc..., etc...) ayant étudié soigneusement la formule sanguine et la moelle osseuse, n'ont pas signalé de modifications sanguines et ont noté en particulier, l'absence de méthémoglobinémie et de sulfhémoglobiménie.

BOULIN a soumis ses malades à des numérations répétées et a noté un certain nombre de cas de leucopénie avec neutropénie modérée (3 000 à 4 500 au mm^3). Cette leucopénie se produit dans les premiers jours du traitement, disparaît toujours en 8 à 10 jours après l'arrêt du traitement. Fait curieux, elle ne se reproduit généralement pas quand on reprend le traitement.

Sur 30 malades, RIDOLFO et KIRTLEY notent un seul cas de leucopénie survenant après un traitement prolongé (1 g/jour pendant 3 mois) retour à la normale de la formule sanguine 10 jours après l'arrêt du traitement.

La possibilité de modifications temporaires de la lignée blanche serait liée à l'existence d'un noyau benzénique commun à tous les hypoglycémiant per os (ainsi DEUIL et plusieurs auteurs américains

FULMER et Coll. SUGAR et Coll. ont observé des phénomènes analogues avec d'autres sulfamides hypoglycémians).

ACTION SUR LA FLORE INTESTINALE

Tous les anti-diabétiques oraux utilisés à l'heure actuelle sont des dérivés sulfamidés.

Ces produits peuvent-ils agir sur la flore intestinale ?

1. — Les résultats cliniques

Les Cliniciens qui ont étudié la Glybutamide sur plus de 200 000 diabétiques n'ont jamais signalé d'accidents intestinaux.

JACOBI et KAMMRATH notent l'absence de troubles intestinaux tant au cours de leur propre expérience que dans les autres cliniques d'observation.

Ces Auteurs rappellent que les perturbations de la flore intestinale sont l'apanage des antibiotiques à large spectre d'action.

Ils rappellent également que la sulfadiazine a été prescrite aux U. S. A. chez certains enfants, chaque jour, pendant de longues périodes pouvant atteindre 5 ans, pour prévenir les rechutes du rhumatisme articulaire aigu, et ceci sans incidents.

RAMEL et HOFSTETTER notent l'absence d'action de la Glybutamide sur les infections des voies urinaires en particulier celles à colibacilles.

BERTRAM, pratiquant des examens coprologiques systématiques sur un certain nombre de malades a noté une augmentation des entérocoques pendant la 2^e semaine de traitement, dans un certain nombre de cas.

Cette augmentation des entérocoques est passagère et disparaît spontanément. C'est une découverte d'examens coprologiques mais qui ne s'accompagne pas de troubles cliniques.

BERTRAM n'a jamais observé de diarrhées.

PRESSER et RITZERFELD ont étudié le cas de malades soumis à de longs traitements par le Glybutamide. Ils ont étudié par des prélèvements répétés l'évolution de la flore buccale et intestinale.

Ils n'ont pu observer aucun changement significatif de cette flore

en particulier, aucune modification des colibacilles et des entérocoques.

Se basant sur des observations cliniques aussi bien que bactériologiques, les Auteurs concluent que le Glybutamide n'exerce pas d'action sur la flore intestinale même après traitement prolongé.

PROPRIÉTÉS BACTÉRIOSTATIQUES

Les germes non pathogènes tels que l'entérocoque, et le colibacille sont pratiquement insensibles au produit. Il faut atteindre des concentrations de l'ordre de 150 à 1 000 mmg % pour observer une action bactériostatique. Par contre, certains germes pathogènes comme le Shiga, Flexner, streptocoque, staphylocoque y sont plus sensibles.

Leur croissance peut être modifiée par des concentrations variant entre 7,8 et 8 mmg %, ce qui est du même ordre que celles que peut atteindre le produit dans les milieux humoraux.

Donc, la Glybutamide possède des propriétés bactériostatiques vis-à-vis de germes pathogènes, assez marquées, ce qui n'est pas sans intérêt, sachant la présence et la gravité des infections chez les diabétiques.

L'avenir dira si cette action est de quelque intérêt pratique chez les diabétiques.

GLYBUTAMIDE ET HYPOGLYCÉMIE

La plupart des Auteurs sont d'accord pour reconnaître l'extrême rareté de l'hypoglycémie lorsque le produit est donné seul. Il serait cependant injustifié de dire qu'il ne donne jamais de troubles hypoglycémiques.

JACOBI et KAMMRATH ont observé 2 états hypoglycémiques au cours d'essais thérapeutiques avec la Glybutamide chez l'homme normal. Par contre, ils n'ont jamais observé de phénomène de choc chez les diabétiques.

DEROT, RATHERY, PIGNARD, GOURY-LAFFONT et JUSTIN, ont constaté au cours du traitement par le médicament, des hypoglycémies assez importantes bien que rares, pouvant aller jusqu'au-dessous de 0,50 g. Ces hypoglycémies n'ont pas donné lieu à des accidents cliniquement décelables. Les Auteurs n'ont pu les mettre

en évidence que parce que tous leurs malades étaient hospitalisés et étaient soumis à des dosages de glycémie pluri-quotidiens.

VOELKEL a essayé, chez des malades non-diabétiques, de traiter des psychoses avec la Glybutamide seule.

Avec une dose quotidienne de 1 à 3 g, il n'a pu obtenir de choc hypoglycémique bien qu'il ait obtenu des chiffres de glycémie assez bas (0,55 à 0,60).

L'hypoglycémie, bien qu'exceptionnelle peut donc être observée. Cette hypoglycémie réagit rapidement au glucose. Il ne faut pas cependant oublier qu'il s'agit d'un produit retard et que par conséquent les apports de glucose doivent être prolongés.

GLYBUTAMIDE ET ÉPREUVE D'HYPERGLYCÉMIE PROVOQUÉE

BOULIN étudiant les courbes d'hyperglycémie provoquée avant et après traitement note que les 2 courbes présentent la même forme mais sont décalées par abaissement des chiffres d'hyperglycémie.

Ainsi, la première courbe avant traitement montre une moyenne d'élévation entre 2 et 3 g 5 alors que la 2^e courbe après 10 jours de traitement montre une moyenne d'élévation entre 1 g à 2 g 5.

DEROT note également un décalage dans la courbe d'hyperglycémie provoquée.

Essais de traitement du diabète sucré par la glybutamide

Premiers résultats portant sur 113 cas obtenus à l'hôpital Charles Nicolle de Tunis

Grâce au nombre considérable de diabétiques dans la population tunisienne, il nous a été donné en l'espace de 4 mois, allant de juillet à octobre 1956, de recueillir 113 observations cliniques.

Au début, connaissant mal le produit, nous n'avons pas choisi nos malades ce qui nous a amené à faire les mêmes constatations que les Auteurs français et allemands concernant certains cas d'échecs. Puis, nous avons délibérément éliminé de notre expérience les diabètes juvéniles, les diabètes avec dénutrition, les malades en coma ou en précoma, et enfin, ceux présentant des complications infectieuses.

Voici quelques-unes de nos observations cliniques nous avons divisé nos malades en deux groupes, ceux qui au moment de notre expérience suivaient un traitement insulinaire, d'une part, et, d'autre part, ceux qui avaient reçu de l'insuline de façon intermittente ou n'en avaient jamais reçu.

Quelques cas d'observation de malades sous traitement insulinaire

I. — M^{me} HAL..., 24 ans, diabétique depuis 6 ans, non acidosique, diabète sévère nécessitant 120 U. I. O. en trois injections quotidiennes.

Réduction de l'insuline à 60 U. I. O. et 3 g de glybutamide le premier jour, 2 g les 3 jours suivants puis 1 g pendant une semaine. La dose d'insuline restant toujours à 60 U. I. O.

Avec insuline seule : glycémie 3 g 30,
glycosurie 68 g,
albuminurie 0,
acétonurie 0.

Avec traitement mixte : glycémie 2 g 08,
le 5^e jour : 2 g 95,
le 7^e jour : glycosurie 45 g,
acétonurie 0.

Il y a ici échec total mais nous n'avons pas constaté de poussée d'acidose.

II. — M. АНМ..., 34 ans, diabétique depuis 3 ans, reçoit 40 U. d'I.P.Z., glycémie équilibrée à 1 g 78 — sucre dans les urines 28 g/24 h — albuminurie 0 — acétonurie 0.

On le met à 20 U.I.P.Z. et 4 comprimés de glybutamide, la glycémie monte dès le 2^e jour à 3 g 10 avec apparition de corps cétoniques dans les urines. La reprise de l'insuline seule à l'ancienne dose apporte une amélioration immédiate.

III. — M. L..., 58 ans, diabétique depuis 11 ans, ayant fait des poussées d'acido-cétose. Fait de l'insuline depuis 6 ans. Recevait au moment de l'hospitalisation 80 U.I.P.Z. par jour : — glycémie 2 g 40 — glycosurie 5 g — acétonurie 0 — urée 0,50 — cholestérol 2 g 50 — albuminurie 0.

Très gros foie et polynévrite diabétique.

On réduit l'insuline à 40 U.I.P.Z. et on donne 6 comprimés de glybutamide le premier et le deuxième jour, puis 3 comprimés et 40 U. d'I.P.Z. le troisième jour, et, enfin, 2 comprimés avec 28 U. d'I. P. Z. les jours suivants.

La glycémie baisse progressivement et atteint 1 g 75 le cinquième jour, mais elle remonte à 2 g 25 le lendemain avec apparition de corps cétoniques dans les urines ; là aussi échec indiscutable.

IV. — M. N..., 48 ans, diabétique depuis 17 ans, reçoit 20 U. d'I.P.Z. depuis 15 ans.

— glycémie 1 g 75 — glycosurie ++ — albuminurie 0 — acétonurie 0.

On arrête l'insuline et on donne 4 comprimés. A la dose de 6 g la glycémie tombe à 1 g 50 et se maintient autour de ce chiffre avec 2 comp/par jour de Glybutamide.

Nous enregistrons donc ici, un succès moyen.

V. — M. H..., 62 ans, diabétique depuis 4 ans, recevant 40 U. I.P.Z.

— glycémie à 1 g 50 — sucre ordinaire 26 g — albuminurie 0 — acétonurie 0.

Le premier jour, il reçoit 20 U. I.P.Z. et 2 g de Glybutamide.

Le deuxième jour, 2 g seuls, les jours suivants 1 g.

La glycémie tombe à 1 g 37 puis à 1 g 17.

La glycosurie à 3 g.

Succès du traitement.

VI. — M. МОН..., 41 ans, diabétique depuis 14 ans, recevant 24 U. I.P.Z.

— glycémie équilibrée à 1 g 21 — glycosurie 24 g — pas d'albumine — acétonurie 0.

On arrête l'insuline et on le met au Glybutamide. Il en reçoit 15 g en une semaine mais la glycémie monte à 1 g 72 et la glycosurie ++ — (Echec).

VII. — M^{me} C... 55 ans, diabétique depuis 27 ans, soumise à 40 U. d'I.P.Z.

— glycémie 2 g 60 — sucre urinaire 72 g.

— albuminurie et acétonurie 0.

On arrête l'insuline et la malade reçoit 15 g de Glybutamide en une semaine.

— la glycémie tombe à 1 g 70 et la glycosurie à 10 g par 24 h (Bon résultat).

VIII. — M^{me} K... 46 ans, diabétique depuis 6 ans, reçoit 40 U. I. P.Z.

— glycémie 2 g 95 — glycosurie 30 g.

On arrête l'insuline et elle reçoit 15 g en une semaine.

— la glycémie reste autour de 2 g 65 le septième jour et la glycosurie ++ — (Echec).

IX. — M^{me} Z... 60 ans, diabétique depuis 3 ans, équilibrée avec 20 U. I.P.Z.

— glycémie 2 g 20 — glycosurie 14 g.

Après arrêt de l'insuline et 15 g en une semaine.

— la glycémie monte à 3 g 30, mais pas d'acétonurie (Echec).

X. — M. ABD..., 34 ans, diabétique depuis 4 ans, recevant 20 U. I.P.Z.

— glycémie 2 g 13 — glycosurie 30 g — albuminurie et acétonurie 0.

On arrête l'insuline et au bout de 15 g de Glybutamide la glycémie tombe autour de 1 g et le malade devient aglycosurique (Très bon résultat).

XI. — M^{me} Z... 33 ans, diabétique depuis 2 ans, équilibrée avec 10 U. d'I.P.Z. par jour.

— glycémie 1 g 70 — pas d'acétonurie.

Arrêt I.P.Z. après absorption de 15 g. La glycémie après une légère baisse remonte le septième jour à 1 g 70.

Pas d'acétonurie. Donc là, le produit n'apporte rien de nouveau.

XII. — M. AMA, 53 ans, diabétique depuis 5 mois, reçoit 20 U. I.P.Z. par jour.

— glycémie 1 g 44 — glycosurie 40 g — rien d'autre.

Arrêt de l'insuline d'un coup, le malade reçoit 15 g de Glybutamide en 7 jours, le septième jour la glycémie monte à 2 g 25 — la glycosurie est à 18 g et pas d'acétonurie (Echec).

XIII. — M^{me} H..., 50 ans, diabétique depuis 10 mois, 20 U. I.P.Z./p. j.

— glycémie 2 g 18 — glycosurie 25 g — rien d'autre.

Arrêt de l'insuline, au bout de 15 g de Glybutamide, en une semaine la glycémie tombe à 1 g 62, la glycosurie à 11 g (Bon résultat).

XIV. — M. AL..., 62 ans, diabétique depuis 1 an, 20 U. I.P.Z./p. j.

— glycémie 1 g 72 — glycosurie 4 g.

Reçoit 15 g en une semaine, la glycémie reste autour de 1 g 44 — la glycosurie disparaît (Résultat moyen).

**Quelques exemples d'observation de malades
ayant reçu l'insuline de façon irrégulière
ou n'en ayant jamais reçu**

I. — M. G..., 70 ans, diabétique depuis 17 ans suit un régime libre. Mauvais état général. On lui incise un abcès de la marge de l'anus, reçoit irrégulièrement de l'insuline.

- glycémie avant traitement : 2 g. 04.
- glycosurie 35 g/1/24 h — pas d'albumine.
- pas d'acétone dans les urines.

Reçoit 15 g de glybutamide, en cours de traitement la glycémie tombe à 1 g 31 et la glycosurie à 2 g. *Il continue à recevoir 2 comprimés par jour par cure discontinuée.*

II. — M^{me} G..., 57 ans, diabétique depuis 4 ans, a fait un infarctus du myocarde il y a un an. Reçoit irrégulièrement de l'insuline, n'a jamais fait d'acido-cétose.

- glycémie à 2 g 25 — et 10 g de sucre dans les urines.

Après 10 comprimés, sa glycémie tombe à 1 g 43 et le sucre urinaire à 10 g/1/24 h.

III. — M^{me} MAB..., 50 ans, diabétique depuis 2 ans, traitée irrégulièrement par l'insuline.

- glycémie 1 g 50 — rien dans les urines.

Après 15 comprimés, la glycémie tombe à 1 g 20 et se maintient autour de ce chiffre un mois après arrêt du traitement. Reste équilibrée par régime seul.

IV. — M. T1J..., 44 ans, diabétique depuis 5 ans, n'ayant jamais reçu d'insuline.

- sa glycémie était à 2 g 25 avant traitement — 36 g de sucre urinaire — pas d'albumine et pas d'acétone.

Après 15 comprimés, sa glycémie tombe à 1 g 05 et le sucre urinaire à moins de 20 g/1/24 h. Il reste équilibré avec 2 comprimés par jour pendant 5 jours, tous les 15 jours.

V. — M. L..., 67 ans, diabétique depuis 1 an, équilibré par le régime.

1 g 55 — pas de sucre dans les urines.

Après 15 comprimés en 6 jours, sa glycémie tombe à 0 g 88 — son poids augmente de 2 kg/et, un mal perforant plantaire se ferme et devient indolore.

VI. — M. CHA... 45 ans, diabétique depuis 4 mois, sa glycémie avant le traitement était à 2 g 85 — glycosurie 13 g — pas d'acétonurie — pas d'albumine dans les urines.

Après 15 comprimés, sa glycémie se maintient à 2 g 40, mais sa glycosurie monte à 52 g par lit/24 h.

VII. — M^{me} ING..., 64 ans, diabétique depuis 2 ans, équilibrée par le régime à 1 g 90.

Après 15 g, nous ne notons aucune amélioration, la glycémie restant à 1 g 80.

VIII. — M. H..., 65 ans, diabétique depuis 1 an 1/2.

Sa glycémie de 1 g 45 passe à 1 g 15 après ingestion de 10 g de glybutamide.

IX. — M. AH..., 50 ans, diabétique depuis 9 ans, ayant fait de l'insuline très irrégulièrement, sa glycémie était avant tout traitement à 2 g 15, il avait 12 g de sucre dans les urines par 1/24 h, n'a jamais fait de poussée acido-cétosique, l'administration de 15 g de sulfamide n'a apporté aucune amélioration.

X. — M^{me} D..., 32 ans, diabétique depuis 3 ans 1/2, ayant fait de l'insuline irrégulièrement, sa glycémie était au départ de 2 g 78 — sa glycosurie de 40 g — par ailleurs urines normales.

Mise au glybutamide pendant 8 jours avec une dose totale de 15 g la glycémie s'est maintenue entre 2 g 20 et 2 g 60 en cours de traitement.

XI. — M^{me} B..., 42 ans, diabétique depuis 1 an, n'ayant jamais fait d'insuline.

— sa glycémie était à 2 g 14 — sa glycosurie à 31 g/24 h.

Après 6 g la glycémie tombe à 1 g 35 — le sucre dans les urines à 10 g.

XII. — M. B. L..., 51 ans, diabétique depuis 18 ans, n'ayant jamais fait d'insuline et suivant un régime assez large.

— sa glycémie au départ était de 1 g 45 — sa glycosurie de 22 g/24 h.

Après 15 g de sulfamide, la glycosurie passe à 12 g/24 h et la glycémie à 1 g 25.

XIII. — M. S..., 47 ans, diabétique depuis 3 ans, glycémie à 2 g 27 — glycosurie 76 g.

Après 15 g de glybutamide, aucune amélioration, la malade n'ayant jamais fait auparavant d'insuline.

XIV. — M. R..., 57 ans, diabétique depuis 3 ans, n'ayant jamais fait d'insuline.

— la glycémie au départ 2 g 51 — glycosurie 12 g.

Après une cure de 15 g en 8 jours, la glycémie tombe à 1 g 45 et le sucre disparaît des urines.

Interprétation des résultats

Nous exposerons nos conclusions sur deux grands groupes de malades ; un premier groupe comprenant les sujets en traitement par l'insuline d'une manière continue et, un deuxième groupe dans lequel nous mettrons les diabétiques qui n'avaient jamais reçu d'insuline ou qui en recevaient d'une manière intermittante.

PREMIER GROUPE

Comprend 23 cas sur lesquels nous avons eu 10 échecs.

Dans ces 10 observations la tentative de réduction de l'insuline et son remplacement progressif par le glybutamide fut parfois catastrophique : augmentation rapide de la glycémie, apparition d'acidose ou tableau de dénutrition rapide.

Il faut reconnaître qu'il s'agissait dans la majorité des cas de diabètes graves équilibrés avec des doses d'insuline supérieure à 60 U. par jour.

C'est le cas de M. L..., 58 ans qui recevait 80 U. d'I.P.Z. et dont la glycémie n'a pas changé sous le traitement double « insuline-sulfamide ».

Certains échecs étaient prévisibles : 3 concernaient des diabètes jeunes chez des sujets de moins de 35 ans :

— C'est le cas de M^{me} HAL..., âgée de 24ans, diabétique depuis 6 ans, et qui recevait 120 U.I.O. par jour. Diabète non acidotique mais sévère.

— C'est le cas de M^{me} Z..., 33 ans, diabétique depuis 2 ans, équilibrée avec 10 U. I.P.Z. par jour. L'arrêt brusque de l'insuline et son remplacement par le Sulfamide n'a pas apporté d'amélioration.

— C'est le cas de M. AHM..., 34 ans, diabétique depuis 3 ans, équilibré avec 40 U. I.P.Z. par jour. Le traitement mixte fit apparaître des corps cétoniques dans les urines qui ont nécessité la reprise de l'insuline seule.

Deux autres échecs concernaient des diabètes compliqués :

— Cas de M. ALF..., 61 ans, diabétique depuis 25 ans, et présentant en plus une tuberculose pulmonaire et une rétinite diabétique.

— Cas de M. L..., 58 ans, malade depuis 11 ans présentant en plus une polynévrite diabétique et un très gros foie.

Mais si l'on analyse d'une façon plus précise les 10 échecs que nous avons eu au cours de cette série, on peut conclure que seule l'importance du diabète fut en cause ; ni l'âge du malade, ni l'ancienneté du diabète n'ont joué, comme l'avaient affirmé les premiers travaux publiés.

C'est ainsi que :

— Un homme de 60 ans, diabétique depuis 3 ans, ne recevant que 20 U. par jour d'insuline, a vu sa glycémie passer de 2 g à 3 g 10 après un traitement au glybutamide.

— Un autre malade de 53 ans, dont le diabète avait été découvert 5 mois auparavant et dont la glycémie était de 1 g 40, s'est aggravé rapidement et sa glycémie est montée à 2 g 40.

— Par contre, un sujet de 34 ans, malade depuis 4 ans et recevant 20 U. d'I.P.Z. par jour, a vu sa glycosurie disparaître et sa glycémie passer de 2 g 13 à 1 g et s'y maintenir.

On voit par ces exemples que seule l'expérience peut juger des résultats et qu'en dehors des cas manifestement contre-indiqués (diabète chez des sujets jeunes, diabète acidotique) nous n'avons pas eu de critères cliniques ou biologiques pour prévoir l'effet que nous allions obtenir. Mais nous reviendrons sur ces considérations par la suite. En tout état de cause, sur ce premier groupe de malades en cours de traitement par l'insuline les résultats ne furent pas brillants.

10 fois sur 23, le produit fut jugé inefficace et abandonné, les 13 restant étant le plus souvent des résultats assez moyens.

Voici un tableau récapitulatif qui nous donne une vue d'ensemble sur quelques cas significatifs observés dans ce premier groupe.

Nom	Age	Age du diabète	Dose insuline	Dose totale en Glybutamide	Résultat
AH.	34	3 ans	40 U.I.P.Z.	15 gr.	Mauvais
ABD.	34	4 «	20 U.I.P.Z.	«	Bon
AL.	62	1 «	20 U.I.P.Z.	«	Bon
AMAH.	53	5 mois	20 U.I.P.Z.	«	Mauvais
H.	62	4 ans	40 U.I.P.Z.	«	Bon
ZOH.	33	2 ans	10 U.I.P.Z.	«	Mauvais
N.	48	17 «	20 U.I.P.Z.	«	Bon
K.	46	6 «	40 U.I.P.Z.	«	Mauvais
M ^{me} C.	55	27 «	40 U.I.P.Z.	«	Bon
Z.	60	3 «	20 U.I.P.Z.	«	Mauvais
FEL.	62	4 «	40 U.I.P.Z.	«	Bon
M ^{me} FAT.	80	20 «	20 U.I.P.Z.	«	Bon

DEUXIÈME GROUPE

Comprend 90 cas. Les résultats furent ici bien meilleurs puisque nous n'avons dénombré que 16 échecs. Là aussi, seule la forme du diabète a joué. Sur les 16 échecs 6 concernaient des diabètes avec dénutrition.

L'état de dénutrition, comme nous le verrons par la suite, fut une des causes principales de l'échec de la sulfamidothérapie.

Quant aux autres échecs (10), avec maintien de la glycémie et de la glycosurie aux mêmes taux, nous ne pouvons guère donner d'explications pour l'instant.

C'est le cas de M. CHA..., 45 ans, diabétique depuis 4 mois et dont la glycémie se maintient à 2 g 40 malgré l'administration de 15 comprimés de Sulfamide.

C'est le cas de M. АНМ..., 50 ans, diabétique depuis 9 ans, sa glycémie se maintient à 2 g 15 malgré 15 g de Glybutamide.

Par contre, un homme de 70 ans, amaigri, suivant un régime parfaitement libre, faisant de temps en temps quelques piqûres d'insuline, diabétique depuis 17 ans, atteint d'un abcès de la marge de l'anus qu'on lui incise, glycémie à 2 g 04, glycosurie à 35 g par litre et par jour. On lui donne, 4 g 50 de Glybutamide en 3 jours, la glycémie tombe à 1 g 31 et la glycosurie à 2 g. On supprime le traitement, le sucre réapparaît dans les urines (10 g par jour) et depuis, il prend 2 comprimés par jour de façon intermittente chaque fois que le sucre réapparaît dans les urines.

Le 2^o cas est celui d'un homme jeune, 34 ans, malade depuis 4 mois, glycémie 1 g 70. Avec 3 g 50 de Glybutamide, la glycémie descend à 1 g 28 puis à 0 g 98, depuis il se maintient aglycosurique avec une glycémie aux environs de 1 g et un régime lâche.

Là aussi, à notre avis, toutes les surprises sont possibles aussi bien des résultats brillants que l'on n'attendait pas qu'un échec complet là ou l'on attendait un succès.

L'âge des malades ne joue pas. On a dit que les résultats étaient plus favorables au delà de la cinquantaine, or, dans nos observations, ils ne le sont ni plus ni moins à 35 ans qu'à 70 ans.

L'ancienneté du diabète ne paraît pas intervenir non plus quoi qu'on ait dit : nous avons eu des résultats heureux dans des diabètes très anciens et des échecs dans des diabètes d'apparition récente.

Voici un exemple : Un Homme de 73 ans, diabétique depuis 30 ans, sa glycémie passe de 1 g 94 à 1 g 03 après 4 g 50 de Glybutamide et se maintient à ce dernier chiffre.

Voici un autre exemple : Malade de 38 ans, diabétique depuis 2 ans seulement, et qui est resté glycosurique malgré deux cures d'attaque.

Par ailleurs, une remarque doit être faite en ce qui concerne les doses :

Il ne semble pas que le fait d'augmenter les doses multiplient les chances de succès. En effet :

— une de nos malades, jeune fille de 20 ans, avait pris par erreur une dose d'attaque 3 fois supérieure à celle prescrite, sans aucune diminution de sa glycémie et de sa glycosurie.

Nous croyons que lorsqu'elle est efficace, la Glybutamide mani-

feste rapidement son action mais, lorsqu'elle est inactive, l'augmentation des doses est inutile, le résultat étant soit tout de suite excellent, soit tout de suite définitivement nul.

Il existe cependant des cas où la sulfamidothérapie est une contre-indication formelle selon l'avis de tous les Auteurs, ce sont les diabètes juvéniles, les diabètes acidotiques de l'adulte, non pas que le produit soit dangereux par lui-même, mais il est dangereux surtout de compter sur lui à la place de l'insuline.

Il nous a été donné d'observer un précoma chez une fillette de 10 ans à la suite de la substitution malencontreuse de l'insuline par la Glybutamide.

Nous avons essayé la sulfamidothérapie dans trois cas ayant présenté des poussées antérieures d'acido-cétose avec un résultat nul.

Mais, en dehors de ces contre-indications, sur lesquelles tous les Auteurs sont d'accord, il semble permis d'essayer ce traitement chez tous les autres diabétiques sans qu'il existe cependant aucun critère permettant de prévoir le résultat.

Enfin, chez les obèses, les résultats sont en général bons.

Voici un tableau récapitulatif qui nous donne une vue d'ensemble sur quelques cas significatifs observés dans ce deuxième groupe.

Nom	Age	Age du diabète	Insuline	Dose totale en Glybutamide	Résultat
M. G.	70	17 ans	±	15 g.	Bon
M. AHM.	50	9 «	0	«	Mauvais
M. CHA.	45	4 mois	0	«	Mauvais
M ^{me} D.	32	3 ans 1/2	±	«	Mauvais
M. L.	67	1 an	±	13 g.	Bon
M. M.	68	18 ans	±	15 g.	Mauvais
M ^{me} B.	50	3 ans	0	«	Mauvais
M ^{me} I.	64	2 «	0	«	Mauvais
M. H.	65	1 « 1/2	0	«	Bon
M ^{me} C.	49	2 mois	0	«	Mauvais
M ^{me} B.	53	1 «	0	30 g.	Mauvais
M. B.	57	3 ans	±	15 g.	Bon
M. OTH.	43	1 «	0	«	Moyen
M. M.	37	5 «	0	«	Bon
M. R.	30	8 «	0	«	Bon

Comment avons-nous établi notre traitement

Au tout début de notre expérimentation nous n'avons pas sélectionné nos malades, mais nous nous sommes astreint à certaines règles que voici :

— Les malades n'ayant pas de traitement insulinique et en bon état général, ont suivi un traitement ambulatoire sous réserve d'examens des urines tous les jours et d'une glycémie tous les 3 jours.

— Les malades en cours de traitement insulinique et dont la dose d'insuline est égale ou inférieure à 20 U. ont vu leurs injections suspendues d'un coup et remplacées par la Glybutamide. La glycémie et les examens des urines étant faits tous les jours.

— Pour ceux des malades qui étaient équilibrés avec des doses relativement élevées d'insuline, l'hospitalisation a toujours été conseillée ; si le malade préférerait se faire soigner chez lui, nous restions en contact permanent avec lui, une glycémie étant faite tous les matins et les urines examinées trois fois par jour par le malade lui-même, à l'aide de poudres vendues dans le commerce.

La posologie étant variable selon les Auteurs, nous avons pour notre part, adopté le principe de la cure discontinue.

Après une cure d'attaque de 10 g (20 comprimés) en 4 jours, nous ramenons la dose quotidienne à 1 g jusqu'à la disparition de la glycosurie ou en tout cas son amélioration notable.

S'il n'y a pas d'amélioration, le traitement est abandonné, mais, si les signes cliniques et biologiques suivent une évolution favorable, on poursuit la sulfamidothérapie jusqu'à ce que le diabète semble stabilisé, c'est-à-dire lorsqu'on a l'impression que l'on ne peut pas gagner plus. On arrête alors, quitte à reprendre 2 comprimés par jour dès que la glycosurie réapparaît. En principe, l'intervalle entre deux cures a été de 2 à 4 semaines.

Certains Auteurs préfèrent la cure continue qui serait sans danger et donnerait des résultats supérieurs. Quelques-uns de nos malades ont adopté d'eux-mêmes cette pratique et s'en sont bien trouvés jusqu'ici.

Tous les Auteurs, BERTRAM, R. BOULIN se sont maintenus à cette technique de la dose d'attaque : 5 à 6 comprimés le 1^{er} jour, 3 comprimés le 2^e jour, puis 2 comprimés les jours suivants, pen-

dant 8 jours. Cette première cure allant de 10 à 14 jours en moyenne. Cependant, on a pu utiliser des doses plus fortes et des cures plus prolongées allant de 10 à 26 jours.

Le traitement d'entretien pose pour nous, comme d'ailleurs pour tous les Auteurs, un problème difficile et qui ne pourra être résolu que par le recul du temps. En tout cas, tous les Auteurs s'accordent à dire que seule, la surveillance des urines et du sang doit guider la reprise du traitement et sa posologie.

Certains malades équilibrés avec 1 comprimé par jour de Glybutamide pouvaient suspendre la médication pendant une dizaine de jours. Un fait remarquable à retenir, c'est qu'à chaque reprise du traitement, on obtient la même rémission. Il ne semble donc pas qu'on puisse parler d'accoutumance ou d'un affaiblissement du pouvoir anti-diabétique du produit.

Y-a-t-il des inconvénients à la sulfamidothérapie ?

Les accidents que nous pouvions redouter étaient de 3 sortes :

- accidents acido-cétosiques ;
- accidents hypoglycémiques ;
- accidents toxiques.

Disons tout de suite que nos craintes étaient exagérées et que nous n'avions observé que des troubles légers comme la plupart des Auteurs français et allemands.

I. — Cependant, deux accidents d'acido-cétose ont été observés sur nos 113 cas.

C'est le cas de M. L... 58 ans, diabétique depuis 11 ans et recevant 80 U. d'I.P.Z. Au cours du traitement mixte, il fait une poussée d'acido-cétose.

C'est aussi le cas de M. AHMED, 34 ans, diabétique depuis 3 ans et soumis à 40 U. d'I.P.Z. Le 2^e jour du traitement mixte : apparition de corps cétoniques dans les urines.

II. — Nous n'avons jamais observé de phénomènes hypoglycémiques ce qui concorde avec la plupart des constatations des divers Auteurs.

BOULIN, dans une communication parue dans la P. M. du 7 avril 1956 a relevé un cas d'accident hypoglycémique mais il l'impute à la dose anormale qui a été donnée à la malade (6 comprimés par jour pendant 3 jours).

Ce qui lui a permis de conclure qu'une dose aussi importante de 6 comprimés par jour ne doit être donnée que le 1^{er} jour et qu'il faut s'abstenir de doses massives et prolongées par ailleurs inutiles, comme nous l'avons constaté de notre côté, dans nos observations.

III. — Nous n'avons noté aucun accident toxique sérieux, bien que les doses que nous avons utilisées aient parfois dépassé celles recommandées par les Auteurs allemands.

Trois accidents cutanés : éruption allergique de type ortié sans gravité :

aucun accident rénal ;
pas d'accident hépatique ;
et enfin aucun accident sanguin.

La tolérance du médicament est parfaite :

la plupart de nos malades supportait sans inconvénient notable le médicament, pendant des cures prolongées. Certains nous ont signalé des aigreurs gastriques, d'autres quelques ballonnements, sans plus.

Ceci concorde avec la plupart des publications, entre autres, celles des Auteurs allemands (BERTRAM) qui sur 400 cas n'a observé aucune intolérance digestive ou allergique, celles des Auteurs français (BOULIN) qui n'ont observé, comme nous, que des accidents mineurs, sans inconvénient sur la poursuite du traitement.

Confrontation de nos interprétations avec celles des auteurs français et étrangers

Voici d'abord brièvement énumérées les conclusions auxquelles nous avons abouti au cours de nos essais de traitement du diabète humain par la Glybutamide.

Aucun résultat heureux n'a été enregistré dans le diabète infantile et les diabètes juvéniles.

Aucune amélioration dans les diabètes graves avec acido-cétose et dénutrition azotée.

De même, aucun effet chez les diabétiques au stade du précoma et du coma.

Dans tous les autres cas, il ne semble pas qu'il existe de critère probant permettant de préjuger de l'efficacité de la Glybutamide. C'est ainsi que l'âge du malade ne joue pas. L'ancienneté du diabète non plus.

Les diabètes pléthoriques réagissent le plus souvent de manière satisfaisante.

La tolérance du produit est parfaite. Nous n'avons enregistré ni troubles rénaux, ni troubles hépatiques. Sur 113 cas, nous n'avons eu que 3 cas d'éruption allergique, de type ortié, sans lendemain.

La posologie est variable et n'est conditionnée que par la susceptibilité du malade.

Il ne semble pas que le fait d'augmenter les doses augmente les chances de succès.

Quand la Glybutamide est inefficace, elle l'est dès le début et le sera toujours chez ce même malade.

Les résultats du traitement sulfamidé pour spectaculaire qu'ils soient n'en sont pas moins essentiellement transitoires : un traite-

ment d'entretien à dose souvent très faible et discontinu est donc, en principe, indéfiniment nécessaire.

Il ne semble pas y avoir d'accoutumance ou de diminution du pouvoir hypoglycémiant du produit quand on reprend le traitement chez un même malade.

Quand un diabétique suit un traitement insulinique il est possible de remplacer d'un coup la dose d'insuline quand elle ne dépasse pas 30 à 40 U. par jour, par le sulfamide. Par contre, il est conseillé de remplacer l'insuline progressivement quand la dose est plus élevée.

Il n'existe pas de rapport entre la dose d'insuline et celle du sulfamide ; autrement dit, il n'y a pas d'équivalent insulinique de la Glybutamide.

La Glybutamide ne produit pas d'insulino-résistance et l'on peut revenir à l'insuline si l'état du diabète l'exige.

Dans nos observations, les malades qui suivent un traitement à l'insuline, quelque soit l'ancienneté du traitement et la dose journalière, réagissent mal ou de façon moyenne à la Glybutamide, puisque sur 23 cas nous avons eu 10 échecs et seulement 6 véritables bons résultats.

La plupart des Auteurs allemands (BERTRAM, FRANKE et FUCHS) et français (BOULIN, A. RAVINA, AZERAD) ont abouti avant nous à ces mêmes conclusions. BERTRAM a signalé 13 cas d'intolérance cutanée : eczéma, exanthèmes, localisés ou diffus, sur 335 malades. Sur un autre plan, R. BOULIN n'a pas observé d'accidents hépatiques. Il conseille cependant de pratiquer un « complet hépatique » avant tout traitement par la Glybutamide et de s'abstenir si les chiffres sont nettement perturbés.

Le succès du traitement est essentiellement conditionné par l'aspect clinique de la maladie. Il est classique de distinguer deux formes de diabète : le diabète par carence insulinique (BERTRAM) qui exige l'emploi constant d'insuline et le diabète des sujets pléthoriques ou diabète gras facilement contrôlables par un régime strict ou par des doses faibles d'insuline qui permettent d'élargir ce régime.

Tous les Auteurs (BERTRAM, BOULIN, A. RAVINA) s'accordent pour dire que c'est dans le diabète gras que le nouveau produit agit nettement sur la glycosurie et la glycémie et cela dès le premier jour.

Cependant, BOULIN, A. RAVINA, E. AZERAD, RATHERY, ont

essayé de faire une clasifcation des maladds sensibles au Glybutamide :

C'est ainsi qu'ils pensent que le diabète récent de sujets relativement âgés (au delà de 40 ans) réagissent en général favorablement.

Les résultats sont déjà moins bons dans le diabète ancien des sujets relativement âgés.

Le diabète des sujets jeunes — en général plus sévère — réagit médiocrement ou pas du tout.

Lorsque les diabétiques ont été traités par l'insuline, les succès sont d'autant plus faciles que l'usage de l'insuline est moins ancien.

Nous avons vu que nos observations cliniques ne nous permettent pas d'arriver à ces précisions : nos malades réagissaient à ce nouveau traitement de la manière la plus inattendue, même ceux d'entre eux qui étaient hospitalisés et dont le régime alimentaire était par conséquent surveillé.

Cependant, on peut dire, pour conclure, d'accord avec tous les Auteurs, que plus que celles de l'ancienneté du diabète ou de la durée de l'insulinothérapie, une notion clinique paraît essentielle :

le traitement a toutes les chances de succès pour les sujets ayant un diabète qui n'a jamais entraîné d'amaigrissement important.

Il existe probablement des différences individuelles dans la sensibilité à l'égard de ce médicament et par conséquent dans son efficacité.

Essais d'explication pathogénique

Les travaux pharmacologiques et cliniques publiés sur la Glybutamide tant en France qu'à l'étranger n'ont pas encore permis de mettre en évidence un effet pathologique quelconque qui pourrait permettre d'établir une théorie définitive sur l'action hypoglycémiante de ce produit sur les animaux normaux et sur l'homme diabétique.

Nous allons donc énumérer successivement les différents travaux histopathologiques qui ont été faits ainsi que les hypothèses émises par les différents Auteurs.

Une des premières théories soulevée a été que le sulfamide agit au niveau du pancréas, soit sur les cellules α pour certains Auteurs, soit sur les cellules β pour d'autres.

Pour tous ces Auteurs donc, le produit, pour agir, a besoin

d'une partie même minime de pancréas physiologiquement actif.

LOUBATIÈRES pense que les sulfamides hypoglycémiantes agissent sur les cellules β des îlots de Langerhans en stimulant leur sécrétion insulinique.

Cette excitation se ferait par voie humorale ; la section des splanchniques et des pneumogastriques ne modifiant pas les effets hypoglycémiantes des sulfamides.

En faveur d'une action insulino-trope, LOUBATIÈRES signale dès 1942-1943 notamment :

— la mise en évidence d'une libération d'insuline par le 2254 RP en pratiquant une anastomose pancréatico-jugulaire selon la technique de Zunz et La Barre entre la veine duodéno-pancréatique d'un chien donneur et la veine jugulaire d'un chien receveur, préalablement rendu diabétique par l'alloxane.

— l'accumulation, sous l'influence du 2254 RP, de glycogène dans le foie d'animal normal à jeun depuis 4 à 5 jours.

En réalité, le problème est rendu actuellement plus complexe depuis que l'on connaît l'existence du glucagon ; l'expérience, en effet, de l'anastomose pancréatico-jugulaire peut être aussi bien expliquée par une sécrétion diminuée du glucagon, que par une libération accrue d'insuline.

Quant à la surcharge glycogénique du foie provoquée chez l'animal par le 2254 RP, elle n'est pas spécifique d'une action insulinique.

Par ailleurs, KRACHT, expérimentant sur des animaux de laboratoire constate une hypertrophie des îlots avec des cellules β claires fortement dégranulées et un agrandissement des noyaux.

Par contre, il affirme que même après traitement prolongé, il n'a pas remarqué de modification des cellules α mis à part un certain degré de dégranulations et il conclut à l'action directe de stimulation du Glybutamide au niveau des cellules β .

Il admet aussi la possibilité d'une action secondaire par inhibition de l'insulinase ou par potentialisation périphérique de l'action insulinique.

Parallèlement à ces travaux, GEPTS, CHRISTOPHE et BELLENS expérimentent sur des rats des doses fortes de Glybutamide. L'examen histologique pratiqué après une période de traitement allant

de 10 heures à 3 semaines ne montre aucune altération cytologique dégénérative dans les cellules α , contrairement aux observations de Ferner et Runge.

Par contre, sur les cellules β , l'effet du produit est frappant, il y a une dégranulation importante avec modifications cytologiques : hypertrophie cellulaire, tuméfaction des noyaux et phénomène de mitose qui sont l'indice d'une stimulation.

Von HOLT, Von HOLT et KRONER font les mêmes constatations que les précédents.

L'inefficacité des sulfamides hypoglycémiant chez le rat alloxanodiabétique viendrait à l'appui de cette thèse (CHRISTOPHE).

D'autre part, l'action du Sulfamide se différencierait nettement de celle de l'insuline ; en effet l'action de l'insuline sur la synthèse du glycogène au niveau du diaphragme n'est pas renforcée par le Glybutamide.

D'autres Auteurs font intervenir un nouveau produit de sécrétion pancréatique, le glucagon : facteur hyperglycémiant sécrété par les cellules α du pancréas.

Son existence a été soupçonnée pour la première fois, par BURGER, COLLENS et MURPHY qui a appelé le facteur hyperglycémiant : glucagon.

La libération du glucagon s'effectue sous l'influence de l'hypoglycémie quelqu'en soit la nature et plus particulièrement de l'injection d'insuline par voie intraveineuse.

Le glucagon favorise la glycogénolyse hépatique mais n'a aucun effet sur le glycogène musculaire.

SALTER, DAVIDSON et VEST ont démontré l'action diabétogène du glucagon sur des rats surnourris en leur administrant de grandes quantités de glucagon.

FERNER et RUNGE ont administré à des rats et à des lapins des doses élevées uniques et répétées de Glybutamide supérieures de 10 à 40 fois aux doses thérapeutiques. Ils ont ensuite examiné histologiquement le pancréas les reins, le foie et les glandes surrénales. Reins, foie et surrénales n'ont rien montré d'anormal. Au niveau du pancréas les cellules β étaient le siège de granulations susceptibles de disparaître dans certaines conditions physiologiques (apport de glucose par ex.). Au contraire dans les cellules α , les granulations cytoplasmiques s'agglutinent et dans certains cas disparaissent ;

les noyaux ne subissent pas d'altération ce qui est en faveur d'un mécanisme d'action réversible.

Par ailleurs, FERNER et RUNGE ont pu étudier histologiquement le pancréas de trois diabétiques décédés d'une affection intercurrente au cours du traitement par la Glybutamide et ils n'ont noté aucune modification quantitative ou qualitative des cellules α et β par comparaison à des diabétiques non traités par le médicament. Les Auteurs concluent en soulevant l'hypothèse d'une action réversible du produit au niveau des cellules α .

Cette hypothèse permettrait de comprendre les échecs de cette thérapeutique dans le diabète des sujets jeunes, en rapport avec une insuffisance presque totale de production insulinique : l'hypofonctionnement des cellules β ne peut être en effet, influencé par une médication agissant sur les cellules α .

Les diabètes insulino-résistants seraient pour KIRTLEY en rapport avec une hyperproduction de glucagon.

D'autres Auteurs pensent que les diabètes instables seraient dûs à une carence de facteur hyperglycémiant.

Le fait que le sulfamide est sans action chez l'animal alloxano-diabétique grave n'est cependant guère en faveur de son action au niveau des cellules α des îlots de Langerhans puisque ces dernières ne sont pas atteintes dans le diabète alloxanique.

On voit donc qu'en dépit de certains arguments, il est encore difficile à la théorie de l'action du Glybutamide sur le glucagon, de dépasser le stade de l'hypothèse.

Les sulfamides hypoglycémiants agissent-ils après pancréatectomie ?

L'opinion couramment admise (LOUBATIÈRES, HOUSSAY, FERNER, MIRSKY) est que les sulfamides sont sans action sur l'animal dépancraté.

KUHNLEIN rapporte le cas clinique d'une femme de 54 ans, diabétique depuis 5 ans 1/2 à la suite d'une pancréatectomie pour adénome.

Le Glybutamide, même à dose élevée n'a pu améliorer le diabète chez cette malade, chez qui les cellules β manquaient certainement,

mais chez qui on pouvait admettre l'existence de quelques cellules α au niveau du tractus gastro-intestinal.

Et l'auteur conclut que le produit ne peut pas provoquer d'action hypoglycémiant si l'insuline auto-sécrétée fait totalement défaut.

SIREK, SIREK et HANUS d'une part, CAMPBELL et LAZDINS d'autre part, ont étudié l'action du Glybutamide sur 5 chiens dépancréatisés et sur 1 chien dépancréaté et hypophysectomisé. Ces chiens étaient maintenus en bon équilibre depuis des semaines avec une dose fixe d'insuline.

Le Glybutamide donné à raison de 1 g à 1 g 50/jr a permis de diminuer les doses de 50 à 90 %.

Mais une tentative de suppression totale d'insuline entraîne une décompensation rapide du métabolisme.

Ces Auteurs concluent à l'efficacité de la Glybutamide même en l'absence de pancréas. Ils pensent qu'elle agit en potentialisant l'action de l'insuline, Celle-ci étant indispensable quelle soit d'origine exogène ou endogène.

Glybutamide et insulinasé

MIRSKY établit *in vitro* que le Glybutamide est un inhibiteur non compétitif de l'insulinasé et, par conséquent, agit en ralentissant le rythme de destruction de l'insuline endogène.

Une action anti-glucagon lui paraît peu vraisemblable du fait de l'absence d'action du produit dans le diabète alloxanique grave.

Il soulève deux hypothèses : soit une augmentation de production de l'insuline par stimulation directe des cellules β , soit un ralentissement du rythme de destruction de l'insuline par l'inhibition d'un enzyme (insulinasé) qui catalyse l'hydrolyse de l'insuline.

Le diabète ne serait donc pas tellement dû à une insuffisance de l'insuline endogène, mais à une destruction accélérée de l'insuline par augmentation de l'activité de l'insulinasé (ou encore par une réduction d'activité de quelque inhibiteur de l'insulinasé).

A la longue le diabète pourrait s'accompagner d'épuisement de la glande. Ce double mécanisme expliquerait les succès et les échecs, du Glybutamide.

VAUGHAN étudiant à son tour l'action possible du sulfamide sur l'insulinasé, ne retrouve pas les constatations de Mirsky.

Cette différence de résultat pourrait être due à la différence des concentrations du médicament utilisées.

Des travaux futurs viendront probablement éclairer définitivement les interactions de la Glybutamide et de l'Insulinase.

Action sur la glucose 6 phosphatase et le néoglycogénèse hépatique

On a soulevé l'hypothèse que les sulfamides agiraient en intervenant dans la transformation du glycogène hépatique en glucose circulant, au niveau de la glucose-6-phosphatase.

VAUGHAN, Von HOLT ne remarquent pas de modifications par le Glybutamide de l'activité du glucose-6-phosphatase.

Par contre, HAWKINS, ASH-WORTH et HAIST trouvent qu'il provoque un ralentissement significatif de l'activité du glucose-6-phosphatase.

BASTENIE, FRANCKSON, DE MEUTTER et CONARD dans une communication récente à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris étudient en clinique la problème du Glybutamide dans ses rapports avec le métabolisme glucosé au niveau du foie.

Ils commencent par rappeler que tout diabète comporte à des degrés variables deux perturbations essentielles :

— une inaptitude des tissus à capter le glucose du sang et des espaces extracellulaires et à transformer ce glucose inerte en glucose phosphorylé.

— une perte de la fonction glycorégulatrice du foie aboutissant à une libération incontrôlée de glucose inerte après décomposition du glucose phosphorylé intracellulaire, sous l'influence de la glucose-6-phosphatase.

Les Auteurs constatent que le Glybutamide n'influence pas l'inaptitude des tissus à capter le glucose.

En effet, les chiffres du coefficient d'assimilation du glucose n'ont pas été améliorés par le produit (le coefficient d'assimilation est très abaissé dans le diabète).

De plus, les épreuves combinées hyper-hypoglycémies ne montrent guère de changement sous l'influence du Glybutamide.

Par contre, les auteurs ont remarqué, au cours des épreuves

d'hypoglycémie, que la chute moyenne de la glycémie était nettement plus rapide avant qu'après le traitement.

Avant le traitement, l'activité insulinique était entravée par un débit glucosé hépatique élevé.

Sous l'influence du traitement, le courant hépatique du glucose tombe fortement, l'activité propre de l'insuline restant inchangée.

La Glybutamide agirait donc en bloquant la néoglycogénèse hépatique exagérée (qui est une caractéristique essentielle du diabète) et ramènerait ainsi la glycémie à un niveau normal.

En résumé, nous constatons que de très nombreux chercheurs se sont efforcés de donner, en se basant sur des études pharmacologiques, cliniques et histopathologiques une explication satisfaisante du mode d'action des sulfamides hypoglycémiantes.

Mais toutes les théories émises ne semblent pas avoir un caractère définitif.

C'est ainsi que, déjà, l'hypothèse d'une action des sulfamides sur les cellules α productrices de glucagon est de moins en moins envisagée car elle n'a guère de fondements clinique et histologique (P. M. mars 1957).

En effet, il est impossible de créer un diabète avec le glucagon.

Le choc hypoglycémique est toujours enrayé par le glucose en injection mais jamais par le glucagon.

Les constatations histologiques par ailleurs, faites au niveau des cellules α et β ne sont pas les mêmes selon les Auteurs.

Les conclusions de MIRSKY concernant l'action de la Glybutamide sur l'insulinose hépatique n'expliquent pas que les résultats soient si variables dans les divers groupes de diabétiques.

L'hypothèse formulée par LOUBATIÈRES, BELLENS, VON HOLT et CHRISTOPHE d'une action des sulfamides hypoglycémiantes sur les cellules β des îlots de Langerhans paraît être la position actuelle la plus solide pour orienter les recherches (A. RAVINA).

Elle explique en tout cas, assez bien, les échecs rencontrés chez des malades n'ayant plus de pancréas endocrine.

Quant à la surcharge glycogénique du foie provoqué chez l'animal par le 22.54.RP, elle n'est pas spécifique d'une action insulinique.

Enfin, BASTÉNIE et COLL font intervenir l'hypothèse d'une

action inhibitrice qu'aurait le Glybutamide sur la glycogénolyse hépatique.

Certains Auteurs parlent d'un équilibre α — β , c'est-à-dire d'un équilibre entre les sécrétions d'insuline hypoglycémiant et de glucagon hyperglycémiant.

Cet équilibre serait rompu dans le diabète en faveur du glucagon.

Les sulfamides ramèneraient cet équilibre par suite d'une véritable pancréatectomie chimique élective portant sur les cellules α .

Mais cette hypothèse est purement théorique et les constatations histologiques sont trop contradictoires pour pouvoir être considérées comme des preuves suffisantes.

Il reste ainsi, comme on le voit, différents problèmes à résoudre et il est probable que des recherches nouvelles viendront nous éclairer, tout comme l'étude plus poussée des dérivés sulfamidés permettra sans doute de découvrir des corps nouveaux capables d'avoir une action plus importante et plus précise sur le métabolisme des hydrates de carbone.

Conclusions

L'objet de cette thèse a été de rapporter les premiers essais de traitement du diabète sucré par le Glybutamide faits à l'Hôpital Charles Nicolle de Tunis sous la direction de mon maître, le Docteur BENMUSSA, et avec la collaboration du Dr. A. NAHUM.

Notre étude a porté sur 113 cas.

Sur un premier groupe de 23 malades traités par l'insuline de façon régulière, il y eut 10 échecs et 13 résultats convenables.

Sur un deuxième groupe de 90 malades, ne faisant pratiquement pas ou pas du tout de l'insuline, il y eut 16 échecs seulement.

Les diabètes juvéniles et acido-cétosiques ne nous ont donné aucun succès.

Par contre, les diabètes gras ont donné les meilleurs résultats.

Mais aucun critère en dehors de la gravité du diabète ne nous a permis de prévoir si le malade réagira favorablement ou non.

L'âge du malade ou l'ancienneté du diabète ne constituent vraiment pas un argument favorable ou défavorable.

Nous estimons, en fait, que cette nouvelle médication a toutes les chances de succès sur les sujets adultes ayant un diabète qui n'a jamais entraîné d'amaigrissement notable.

Il existe probablement des différences individuelles dans la sensibilité à l'égard de ce médicament et par conséquent dans son efficacité.

Mais, d'ores et déjà, on peut affirmer que les sulfamides hypoglycémians et le Glybutamide en particulier, constituent une acquisition importante dans le traitement du diabète humain.

Certes, il faut les manier avec prudence et sous contrôle humoral constant (mais n'est-ce pas le cas de tout traitement anti-diabétique ?).

Certes nous ignorons encore de façon précise leur mode d'action et leur tolérance à long terme.

Il n'en reste pas moins que l'avènement d'une deuxième médication anti-diabétique ayant l'énorme avantage d'agir par voie orale est un fait indéniable étayé maintenant sur de nombreuses observations cliniques.

Certains diabétiques pourront donc, pour la première fois, se dégager de la servitude des injections insuliniques quotidiennes, d'autres accepteront plus facilement un moyen de traitement plus commode.

Vu : le Doyen,
L. BINET

Vu : le Président de thèse,
JUSTIN-BESANÇON

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,

SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

1. AARSETH S. — Carbutamide. J. A. M. A. 162 (1956) 1175.
2. ACHELIS, J. D. HARDEBECK K. — A New Blood Sugar Reducing Substance. German Medical Journ. 1 (1956) 5.
3. ACHELIS J. D. — A New Antidiabetic Drug. German Medical Journ. 1 (1956) 30.
4. ACHELIS J. D., HARDEBECK K. — Über eine neue blutzuckersenkende Substanz. Dtsch. Med. Wschr. 80 (1955) 1452.
5. ACHELIS J. B., HAACK E., HARDEBECK K. — Über neue blutzuckersenkende Substanzen. Arch. Exper. Path. u. Pharmacol. 228 (1956) 163.
6. C. C. AGUILAR et Coll. — Essai d'une nouvelle médication antidiabétique et d'une méthode enzymatique de dépistage de la glycosurie. Archives médicales de Cuba t. 7, 2 mars-avril, 1956.
7. ANGELI & TEDESCHI. — Sur le traitement du diabète par voie orale par un dérivé sulfamidé, le B 255. Minerva Medica 47, n° 50 (23 juin 56).
8. ANDERSON B. — Alsfaceller, Glukagon och BZ 55, ett oralt Antidiabeticum. Nordisk Medicin 55 (1956) 15.
9. ANGSTER. — Behandlung des Diabetes mit Nadisan Vortrag anlässlich einer Sitzung der Bayer. Internisten im Hörsaal der Univ.-Nervenlinik München 1956.
10. ASHMORE J. et Coll. — Inhibition of Glucose -6-Phosphatase by Hypoglycemic Sulfonylureas. Metabolism 5 (1956) 774.
11. ASHWORTH M. A., HAIST R. E. — Some Effects of BZ 55 (Carbutamide) on the Growth of the Islets of Langerhans. Canad. M. A. J. 74 (1956) 975.
12. BANDER A. et al. — Über die orale Behandlung des Diabetes mellitus mit N-(4-Methyl-benzolsulfonyl)-N-butyl-harnstoff. Deutsch. Med. Wschr. 81 (1956) 824.
13. BANDER A., SCHOLZ J. — Spezielle pharmakologische Untersuchungen mit N-(4-Methyl-benzolsulfonyl)-N-butyl-harnstoff Dtsch. med. Wschr. 81 (1956) 889.
14. BANSE H. J. — Über die Behandlung der Zuckerkrankheit. Die neuen blutzuckersenkend wirkenden Tabletten « BZ 55 ». Der Diabetiker 6, 3 (1956) 41.
15. BARTELHEIMER H., MARING H. — Der Einfluss eines hypoglykämisierenden Sulfonamid-derivates (BZ 55) auf die Insulinwirksamkeit bei Diabetiker. Klin. Wschr. 34 (1956) 1011-1016.
16. BASSALLECK H., AL-ZUBAIDI K. — A New Drug for oral Diabetes Therapy. Journ. Iraqi Med. Prof. 4 (1956) 11.

17. BASTENIE P. — Some Effects of BZ 55 on the Carbohydrate Metabolism of Diabetic patients. *The Lancet* 271 (1956) 628.
18. BASTENIE M. — Mode d'action des sulfamides hypoglycémiants. *Presse méd.* 64 (1956) 1786.
19. P. A. BASTENIE, J. R. M. FRANKSON, R de MEUTTER, V. CONARD. — Soc. Méd. Hôp. Paris (26 oct. 1956), 72, n° 26. Mécanisme d'action du BZ 55 dans le diabète humain.
20. BAYREUTHER H., SPECHT N. — Über die Brauchbarkeit blutzuckersenkender Sulfonamidabkömmlinge für die Insulin-Schockbehandlung in der Psychiatrie. *Arch. f. Psychiatrie u. Ztschr. f. d. ges. Neurologie* 195 (1956) 132.
21. BEASER S. B. — The Use of Orinase in Diabetes. *Metabolism* 5 (1956) 933.
22. BEASER S. B. — Diabetes mellitus. *Medical Progress* 247 (1952) 397.
23. BECKER W. H. et Coll. — Blutzuckerwirkung von Nadisan (BZ 55) beim pankreasresezierten Hund. *Klin. Wschr.* 34 (1956) 920.
24. BENDFELDT E., OTTO H. — Schwere hypoglykämische Reaktionen im Verlauf der peroralen Diabetesbehandlung mit N 1-sulfanilyl N₂-n-butylcarbamid (BZ 55). *Münchn. Med. Wschr.* 98 (1956) 1136.
25. BERINGER A., LINDNER G. U. A. — Zur Beeinflussung des Zuckerstoffwechsels mit BZ 55. (Vortrag Wiener Gesellschaft für Medizin). *Ref. : Münchn. med. Wschr.* 98 (1956) 106.
26. BERINGER A., KEIBEL E. — Untersuchungen mit den blutzuckersenkenden Sulfon-amiden beim Menschen und beim Versuchstier. *Wien. Med. Wschr.* 106 (1956) 792-798.
27. BERINGER A., LINDNER A. — Zur Frage des Wirkungsmechanismus blutzuckersenkender Sulfonamide. *Wien. klin. Wschr.* 68 (1956) 316.
28. BERNHARD H. — Vortrag K. E. M. Hospital and Indian Medical. Association Dezember 1956.
29. BERNHARD H. — Über die orale Diabetestherapie. *Berl. Med.* 7 (1956) 210.
30. BERTHER J. et Coll. — Observations on the Action of Certain Sulfonylurea Derivatives. *Metabolism* 5 (1956) 768.
31. BERTRAM F., BENFELDT E., OTTO H. — Derzeitiger Stand der oralen Diabetestherapie. *Schweiz. med. Wschr.* 87 (1957) 25.
32. BERTRAM F. — Tabletten zur Behandlung Zuckerkranker : BZ 55 und D 860. *Die Umschau* 1957, 1, 5.
33. BERTRAM F. — Über orale Behandlung des Diabetes mellitus. *Wien. Med. Wschr.* 106 (1956) 965.
34. BERTRAM F., BENFELDT E., OTTO H. — Über ein wirksames perorales Antidiabeticum (BZ 55). *Dtsch. med. Wschr.* 80 (1955) 1455.
35. BERTRAM F., BENFELDT E., OTTO H. — Indikationen und Erfolge der peroralen Behandlung des Diabetes mellitus mit einem Sulfonyl harnstoff derivat. *Dtsch. med. Wschr.* 81 (1956) 274, n° 8.
36. BERTRAM F. — Über die Indikationen der BZ 55 -Behandlung des Diabetes mellitus. Vortrag auf der 22. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten Bad Homburg 1955.
37. BEST C. H. — BZ 55 (Carbutamide) : Experimental and Clinical Studies of an oral Antidiabetic agent. *Canad. M. A. J.* 74 (1956) 957, n° 12.
38. C. BLANCO-SOLER. — Nouvelle thérapeutique per orale du diabète. *Médicamenta (Madrid)* 14, n° 287 (12. 4.56).

39. BLOCH J., LENHARDT A. — Die orale Behandlung des Diabetes mellitus mit Invenol. *Wien. med. Wschr.* 106 (1956) 594, n° 27.
40. BLUM J. — Perorale Diabetestherapie in der Allgemein-praxis. *Ther. d. Gegenw.* 95 (1956), 454.
41. BLUM F. — Die Rolle der Kohlensäure im Innenleben des Organismus. (Über den Wirkungsmechanismus der neuen Antidiabetika). *Klin. Wschr.* 35 (1957) 46.
42. BOHLE E. et Coll. — Das Verhalten der Blutlipide unter D 860. *Dtsch. med. Wschr.* 81 (1956) 838.
43. BOULIN R. — Essai de traitement du Diabète Sucré par le BZ 55. *Presse Méd.* 64 (7.4. 1956) 643.
44. BRAVERMANN A. E. et al. — Experience with Orinase in the Mangement of Adult Diabetes. *Metabolism* 5 (1956) 911.
45. BRESGEN C. — Klinische Erfahrungen mit dem peroral wirksamen Antidiabeticum BZ 55 (Invenol). *Med. Klinik* 51 (1956) 1224.
46. BROGLIE M. et al. — Vorläufige Erfahrungen bei der peroralen Behandlung des Diabetes mit dem Sulfonamid « Nadisan ». *Medizinische* 1956, 656.
47. BROWN J., SOLOMON D. H. — Effects of Tolbutamide and Carbutamide on Thyroid Function. *Metabolism* 5 (1956) 813.
48. BUSER M. — Résultats du traitement du diabète sucré par le Nadisan, en clinique et en pratique privée. *Médecine et Hygiène* 14 (1956) 333.
49. CAMERINI-DAVALOS R. et Coll. — Clinical Experience with Orinase. *Metabolism* 5 (1956) 904.
50. CAMPBELL J., LAZDINS V. — The Action of BZ 55 in dogs *Canad. M. A. J.* 74 (1956) 962.
51. CARSTENS. — Neuere Entwicklungen auf dem Gebiete der blutzuckersenkenden Stoffe. *Arch. d. Pharmazie* 289 (1956) 180.
52. CHARLES B. — Treatment of Diabetes mellitus with BZ 55. *Canad. M. A. J.* 74 (1956) 985.
53. CHASE L. A. — Clinical effects of BZ 55 (Carbutamide). *Canad. M. A. J.* 74 (1956) 989.
54. CHRISTOPHE J., BELLENS R., GEPTS W. — Etude expérimentale de l'action du BZ 55 sur le rat normal ou alloxanisé. *Action sur la glycémie. Ann. Endocrinol.* 17 (1956) 291.
55. CHUTE A. L., BAIN J. W. — Experiences with oral sulfonamide (BZ 55) in the Management of juvenile Diabetes. *Canad. M. A. J.* 74 (1956) 994.
56. CLARKE D. W. et Coll. — Some in vitro studies with BZ 55 *Canad. M. A. J.* 74 (1956) 966.
57. CLARKE W. T. W. — Clinical experience with U-2043 (Orinase). *Canad. M. A. J.* 74 (1956) 998.
58. COLWELL A. R., Jr. et Coll. — Intrapaneatic Perfusion of the Antidiabetic Sulfonylureas. *Metabolism* 5 (1956) 749.
59. COLWELL A. R. — Oral Antidiabetic Sulfonamides. *Diabetes* 5 (1956) 62.
60. COLWELL A. R. et Coll. — Progress Report of American Diabetes Association on orally effective hypoglycemic Sulfonylureas. *J. AM. A.* 162 (1956) 976.

61. COLWELL A. R., D. INGLE, M. E. KRAHL, R. LEVINE, H. T. RICKETTS. — Rapport de l'Assoc. amer. du diabète sur les sulfonylurees actives per os. J. A. M. A. 3 nov. 1956.
62. VON CONRAD, A. FROENKEL, K. SCHOLTR. — Dtsch. Med. Journal, 7, 8 (10 avril 56). Considérations critiques sur le traitement par le diabétique oral : Nadisan.
63. G. R. CONSTAM. — Mode d'action et indications du BZ 55 dans le traitement du diabète. Méd. et Hyg. 30, 3, 1956.
64. CONSTAM, LABHERDT, SPOHLER. — Observations cliniques et expérimentales sur un nouvel antidiabétique buccal. Schweiz. Med. Wschr. 1956.
65. CONSTAM G. R. — Antidiabetisches Agens oral gegeben. J. A. M. A. 161 (1956) 1097.
66. CONSTAM G. R. et al. — Über blutzuckersenkende Sulfonamide Schweiz. med. Wschr. 86 (1956) 699.
67. CONSTAM G. R. — Über die Wirkungsweise und Indikation des BZ 55 (Sulfanilyl-butyl-carbamid) in der Behandlung des Diabetes mellitus. Méd. et Hyg. 14 (1956) 122.
68. CREUTZFELDT W. et Coll. — The Treatment of Diabetes with D 860. A joint report of clinical results in 781 patients. German Med. Monthly 1 (1956) 246.
69. CREUTZFELDT W. — Orale Diabetestherapie mit Sulfonamidderivaten Münchn. med. Wschr. 98 (1956) 1409.
70. CREUTZFELDT W. — Pankreasbefunde bei Diabetikern nach Behandlung mit D 860. Dtsch. med. Wschr. 81 (1956) 841.
71. CREUTZFELDT W., BOTTCHE K. — Die Wirkung des D 860 auf den Alloxan-diabetes des Kaninchens. Dtsch. med. Wschr. 81 (1956) 34.
72. CREUTZFELDT W., FINTER H. — Blutzucker und histologische Veränderungen nach D 860 bei normalen Kaninchen. Dtsch. med. Wschr. 81 (1956) 892.
73. A. F. CRUZ. — Etude exp. du metab. des de. C. avec le N₁ sulfanilyl N' n-butyl Carbamide. Travail de la Clinique de Patho. de la Fac. de Méd. de Barcelone.
74. CZYZYK A. — Der Einfluß von N₁-sulfanilyl-N₂-n-butylcarbamid auf den Verlauf des Alloxandiabetes beim Kaninchen und auf den Glukagon-Gehalt des Hundepankreas. Arzneim.-Forsch. 6 (1956) 700.
75. DAMERON U. — Indikationsstellung zur peroralen Diabetesbehandlung mit Sulfonamiden. Ther. Genet. 95 (1956) 449.
76. DEMOL O., MAHAUX J. — Traitement des diabétiques âgés par les sulfamides hypoglycémiants. Acta medica Belgica XI (1956) fasc. 3, p. 275-298.
77. DEROT M., PIGNARD P., RATHERY M., GOURY-LAFFONT M., JUSTIN C. — Essais thérapeutiques d'un nouveau médicament antidiabétique. Résultats préliminaires. Communication à la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, le 25 mai 1956.
78. DIENGOTT D., MIRSKY I. A. — Relation to quantity of Sulfonylurea by mouth to the hypoglycemic response in normal human subjects. J. Pharmacol. exp. Ther. 118 (1956) 168.
79. DOLGER H. — Clinical Experience with Orinase. Metabolism 5 (1956) 947.
80. DORFMULLER Th. — Nachweis und Isolierung des Ausscheidungsproduktes von D 860. Dtsch. med. Wschr. 81 (1956) 888.

81. DORFMULLER Th. — Untersuchungen des Urins auf Eiweiss bei Verabreichung von D 860 einem neuen peroralen Antidiabetikum ohne antibakterielle Wirkung auf Coli. Das Arztl. Lab. 2 (1956), 1.
82. DOWNIE E. et Coll. — The Role of Sulphonulurea Derivates in the Management of Diabetes mellitus. M. J. Australia 1 (1956) 1072. Ref. J. A. M. A. 162 (1956) 923.
83. DROUIN H. — Traitement du diabète par voie buccale. Génie médical, 31. 12. 56.
84. DUMMER G. M. — Die orale Diabetesbehandlung in der Chirurgie. Chirurg. 28 (1957) 7.
85. DUNCAN G. G. et Coll. — Methods of Selection of Diabetic Patients. Sensitive to Sulfonulurea Compounds. Metabolism 5 (1956) 964.
86. DUNCAN J. et Coll. — A Clinical Trial of BZ 55. Brit. Med. J. 1 (1956) 433.
87. EHRHART G. — Über neue peroral wirksame blutzuckersenkende Substanzen. Die Naturwissensch. 43 (1956) 93.
88. ENGELHARD H. — « Resistenz » bei peroraler Diabetestherapie? Die Medizinische (1956) 1639 46.
89. ENGLESON G., LEHMANN O. — BZ 55 in juvenile Diabetes. Lancet, London 271 (1956) 786.
90. ENNEKING J. A. M. J. — Behandlung von Diabetes mellitus mit Nadisan. Vortrag vor « Nederlandse Vereniging von Maag-Darmartsen » 8. 4. 1956.
91. FAJANS S. S. Et. al. — Metabolic Effects of Arylsulfonulurea Compound in Normal Men and in Diabetic Subjects. Metabolism 5 (1956) 820.
92. FANCONI et al. — Perorale Diabetesbehandlung (1. Teil). Med. Klin. 51 (1956), 1878.
93. FELLER J., KUPPER H. J. — Über einen fall von schwerster allergischer Reaktion bei der peroralen Behandlung des Diabetes mellitus mit einem Sulfonilharnstoff-derivat (N_1 -sulfanilyl- N_2 -n-butylcarbamid). Die Medizinische (1956), 1641-46.
94. FERNER-BERTRAM etc... — IV^e Congrès des Médecins de Bavière. Nuremberg (17 mars 1956).
95. FERNER H., RUNGE W. — Morphologische Untersuchungen über die Wirkung des N_1 -sulfanilyl- N_2 -n ; butylcarbamid auf die Inselzellen von Kaninchen und Ratten. Arzneim.-Forsch. 6 (1956), 256.
96. FERNER H., RUNGE W. — The Islets of Langerhans in Diabetic Patients after Treatment with the Oral Antidiabetic Drug BZ 55. German Med. Journ. 1 (1956), 50.
97. FERNER H., RUNGE W. — Die Langerhansschen Inseln von Diabetikern nach Behandlung mit dem oralen Antidiabetikum BZ 55. Dtsch. med. Wschr. 81 (1956) 331.
98. FORIST A. A., CHULSKI T. — pH-Solubility Relationships for I-Butyl-3-p-Tolylsulfonulurea (Orinase) and its Metabolite, -1-Butyl-3-p-Carboxyphenylsulfonulurea. Metabolism 5 (1956), 807.
99. FRAENKEL K. A., SCHULZ K. — Kritische Betrachtung zur Wirkungsweise des oralen Antidiabetikums Nadisan. Dtsch. Med. Journ. 7 (1956), 209.
100. FRANKE H., FUCHS J. — Ein neues antidiabetisches Prinzip. Dtsch. med. Wschr. 80 (1955) 1449.

101. FRIEDLICH T. L. et Coll. — En Effect of BZ 55 (Carbutamide) on the rate of absorption of Glucose from the Gastrointestinal tract. *Canad. M. A. J.* 74 (1956), 973.
102. FRITZ I. B. et Coll. — Studies on the Mechanism of Action of the Sulfonylureas. *Metabolism* 5 (1956), 744.
103. D. FRITTEL. — A. M. P. S. Les nouveaux sulfamides antidiabétiques, n° 153.
104. FUCHS J. — Der gegenwärtige Stand der oralen Diabetes-Therapie. *Dtsch. med. Wschr.* 81 (1956) 1658.
105. FULMER H. S. et al. — Clinical Experience with Orinase. *Metabolism* 5 (1956) 940.
106. GARATTINI S., TESSARI L. — Researches on a new hypoglycemic substance, the N₁-Sulfanilyl-N₂-n-butylcarboamide : Part 1. *J. A. M. A.* 162 (1956) 525.
107. McGAVACK, T. H. et al. — Some Clinical Experiences with the Arylsulfonylureas in the Management of Diabetes Mellitus. *Metabolism* 5 (1956) 919.
108. Mc GAVACK T. H., SEEGER W., HAAR-VERK H. — Diabète 6, n° 1 (1957) 80-82.
109. GEPTS W., CHRISTOPHE J., BELLENS R. — Etude expérimentale de l'action du BZ 55 sur le rat normal ou Alloxanisé. Modifications morphologiques et en particulier pancréatiques. *Ann. Endocrinol.* 17 (1956) 278.
110. GHANEM M. H., MIXHALL M. N. — Responsivences to oral hypoglucaemis Agent. *Lancet* 271 (1956) 514.
111. GILLISSEN G., SERGE Ho. — Bakteriologische Untersuchungen über N. Methylol-4-phthalylaminobenzol-1-sulfonylharnstoff. *Arzneim-Forsch.* 6 (1956) 432.
112. GOETZ F. C. et Coll. — Acute Effects of Orinase on Peripheral Glucose Utilization. *Metabolism* 5 (1956) 788.
113. GORDONOFF T., SUTTER H. — Über die Wirkung der blutzuckersenden. Sulfonamide auf das Glykogen der Rattenleber Schweiz. med. Wschr. 86 (1956) 1417, n° 50.
114. GRAWES Ph. R. — BZ 55. *Brit. med. J.* 11 (1956), 1178.
115. HALL W. E., LITTLE J. A., O'SULLIVAN M. O. — Preliminary experience with BZ 55. *Canad. M. A. J.* 74 (1956) 991.
116. HANSEN G. — Arch. fur Pharmaci. ag. chimi. 1956, 113 n° 6. 17 mous. — Traitement per oral du diabète par un sulfamide.
117. HAREL G., ANTILA. — Die Wirkung von N₁-sulfanilyl-N₂-n-butylcarbamid auf Serumcholesterin und Gesamtlipoide der Ratte. *Arzneim-Forsch.* 6 (1956) 701, n° 12.
118. HASSELBLATT A. — Referate über peroral wirksmae blutzuckersenkende Stoffe (Sammelreferat). *Die Medizinische* 1957, 65.
119. HAUSSLER A. — Die Bestimmung von N₁-sulfanilyl-N₂-n-butylcarbamid im Serum, im Harn und im Kot. *Arzneim.-Forsch.* 6 (1956), 393.
120. HAWKINS R. D. et Coll. — The Effect of BZ 55 (Carbutamide) on Glucose-6-Phosphatase Activity. *Canad. M. A. J.* 74 (1956) 972.
121. HEGGLIN R. — Über moderne therapeutische Probleme bei Perikarditis, Herzinfarkt, Diabetes mellitus und Pleuritis exsudativa. *Praxis* 45 (1956) 501.

122. HEINEMANN A. et al. — Clinical Experience with Carbutamide and Tolbutamide. *Metabolism* 5 (1956), 972.
123. HEINSEN H. A., HAGEN H. — Kritisches zur peroralen Diabestherapie. *Med. Klinik* 51 (1956) 1217.
124. HELLER A., FELLMANN H., SPÜMLER O. — Indication, succès et échec et traitement du diabète sucré par les sulfamides. *Médecine et Hygiène* 14 (1956) 333.
125. HOLT C. V., HOLT L. V., KRONER B. — Über die Wirkung von N₁-sulfanilyl-N₂-n-butylcarbamid auf den Kohlendhydratstoffwechsel. *Die Naturwissensch.* 43 (1956) 162.
126. HOLT C. V. et Coll. — Wirkung von N₁-sulfanilyl-N₂-n-butylcarbamid auf Kohlenhydratstoffwechsel und endokrines System. *Schweiz. med. Wschr.* 86 (1956) 1123.
127. HOUSSEY B. A., PENHOS J. C. — Action of the Hypoglycemic Sulfonyl Compounds in Hypophysectomized. Adrenalectomized and. Depancreatized Animals. *Metabolism* 5-6 (1956) 727-732.
128. HOUSSEY B. A. — Simposio sobre : Las sulfonamidas hipoglucemiantes y antidiabeticas. *Rev. Arg. de Endocrinol. y Metabolismo* 2 (1956) 205.
129. HUBER H., PULVER W. — Diabetesbehandlung mit Sulfonamiden unter Berücksichtigung eigener Fälle. *Therapeutische Umschau* 13 (1956) 87, n° 5.
130. HUNT J. A., CACKLEY W., LAWRENCE R. D. — Clinical Trial of the new oral Hypoglycaemic. Agent BZ 55. *Brit. Med. J.* 1 (1956), 445.
131. ILLIG H., WELLER O. — Die ambulante Einstellung auf ein perorales Antidiabetikum. *Münchn. Med. ; Wschr.* 99 (1957), 40.
132. INTROZZI F., MARIGO S. — Risultati e considerazioni cliniche sulla nuova terapia orale del diabete mellito con la n-butylsulfanililurea (BZ 55).
133. JACOBI J., KAMMRATH M. — Klinische Erfahrungen mit peroraler Diabetes therapie. *Arztl. Wschr.* 11 (1956) 301.
134. JENSEN S. E. et Coll. — Nye Praeparater med Blodsukkernedsaettende Virkning Efter Peroral Indgift. *Soertryk af U. f ; L.* 118 (1956) 735.
135. JOSLIN P. E. — Diabete, 1956. *Müchn. med. Wschr.* 98 (1956), 1009.
136. KACL, K. et al. — Bemerkungen zur Biochemie der blutzuckersenkenden Substanzen. *Die Naturwissensch.* 43 (1956) 401.
137. MC KENZIE J. M. et Coll. — BZ 55 in Diabetes. *Brit. med. J.* 1 (1956) 448.
138. KERN W. — Über die perorale Diabetestherapie. *Pharmazeutische Zeitung* 101 (1956) 938.
139. KINSELL L. W. et al. — Observations with Sulfonylureas in Diabetes. *Metabolism* 5 (1956), 864.
140. KINSELL W. L. — Insulin-Sparing Sulfonamides. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 16 (1956) 821.
141. KINSELL L. W. et Coll. — Insulin-Sparing Sulfonamides. *Science* 123 (1956) 585.
142. KIRTLEY W. R. et Coll. — Clinical and Pharmacological Effects of Substance BZ 55 in Diabetes (p-Aminophenylsulfonyl Butylcarbamide). *Diabetes* 5 (1956), 351.
143. KLEINSORGE H. — I. Blutzuckersenkung durch Sulfanomidverbindungen. *Zeitschr. f. ärztl. Fortbildg.* 50 (1956) 407.

144. KLEINSORGE H. — Zur Sulfonamidtherapie des Diabetes mellitus *Med. Klin.* 51 (1956) 1222.
145. KLEINSORGE H. — Bemerkung zu den Arbeiten ber N₁-sulfanilyl-N₂-n-butylcarbamid als perorales Antidiabetikum. *Dtsch. Med. Wschr.* 81 (1956) 750.
146. KLOTZ H. P. et Coll. — Premiers résultats du traitement de 15 diabètes par le BZ 55. Société médicale des Hôpitaux de Paris, Séance du 11 mai 1956.
147. KNITSCH W., MOHNIKE G. — Über die Wirkung von N-(4-Methyl-benzolsulfonyl)-N-butylharnstoff auf die Glukose-6-Phosphatase der Leber alloxandiabetischer Ratten. *Die Naturwissensch* 43 (1956) 474.
148. KOCHS H. — Beobachtung einer Alkoholwirkung beim peroral behandelten Diabetiker. *Die Medizinische* 1956, 1717.
149. KRACHT et al. — Zunahme von Plasmainsulinaktivität und B-Zelle n-mitosen nach N-(4-Methyl-Benzolsulfonyl)-N'-butylharnstoff. *Die Naturwissensch* 44 (1957) 16.
150. KRACHT J. — Experimentelle Untersuchungen mit N₁-sulganilyl-N₂-n-butylcarbamid (Nadisan). *Zentralbl. f. Allg. Pathol. u. Pathol. Anatomie* 95 (1956) 559.
151. KRACHT J., RAUSCH-SROOMAN J. G. — Das Inselzellsystem unter N₁-sulfanilyl-N₂-n-butylcarbamid. *Die Naturwissensch.* 43 (1956) 180.
152. KUHLMANN W. J. Jr. — Metabolic Studies with the Arylsulfonylureas. *Metabolism* 5 (1956) 953.
153. KUHLMANN F. — Über die orale Behandlung des Diabetes mellitus mit D 860 (11. Teil). *Med. Klinik* 51 (1956) 1919.
154. KUHLMANN F. — Perorale Diabetesbehandlung (I. Teil). *Med. Klinik* 51 (1956), 1878.
155. KUHNLEIN E. — Behandlung der Zuckerkrankheit mit Tabletten. *Der Landarzt* 32 (1956), 154.
156. LABHART A. — Zur Frage der peroralen Antidiabetika. *Schweiz. med. Wschr.* 87 (1957), 66.
157. LACHNIT V., FERSTEL G. — Zur oralen Diabetes-Therapie (Vortrag Wiener Gesellschaft für Medizin). *Ref. : Münchn. med. Wschr.* 98 (1956), 106.
158. LACHNIT V. — Über peroral wirksame blutzuckersenkende Substanzen. *Wien. Klin. Wschr.* 68 (1956), 146.
159. LANG. S., SHERRY S. — Some Effects of Orinase in the Rat. *Metabolism* 5 (1956), 733.
160. LLIBEL B. S. — The effect of BZ 55 on Biochemically uncontrolled. Diabetes without Insulin treatment *Canad. M. A. J.* 74 (1956), 979. *Réf. : J. A. M. A.* 162 (1956), 77.
161. LEUBENER H., GABL F. — Perorale Behandlung des Diabetes mellitus mit Sulfonamidderivaten. *Wien. klin. Wschr.* 68 (1956), 843.
162. LEVINE R., DUCAN G. G. — Editorial Statement. *Metabolism* 5 (1956), 721.
163. DILORENZO S., MIOLA A. — Treatment of Diabetica with BZ 55. *J. AM. A.* 162 (1956), 71.
164. S. DI LORENZO, A. MIOLA — Sur l'action du N₁ sulfanilyl N₂ n butylurée dans le diabète sucré. *La Riforma Medica*, 70, n° 22 (1956).

165. LOUBATIERES M. A. — Le mécanisme d'action des dérivés sulfamidés hypoglycémians et antidiabétiques à la lumière des expériences récentes. *La Presse Médicale* 64 (1956), 1873.
166. LUBETZKI S. — Les sulfamides hypoglycémians. *La vie médicale*, n° spécial de Noël, 1956.
167. Mac KEUZIE J. J., MARSHALL J. M., STOWERS M. B., MUNTER R. B. — BZ 55 et diabète. *British Med. Journal* 25.9.56.
168. MASKE H. — Über die orale Behandlung des Diabetes mellitus mit N-(4-Methy-Benzolsulfonyl)-N'-butylharnstoff. *Dtsch. med. Wschr.* 81 (1956) 1.
169. P. MASSABIE. — Un nouveau médicament va-t-il enfin permettre de supprimer l'insuline à toute une catégorie de diabétiques. *Diabète et nutrition* n° 3, janvier 56.
170. MASSOBRIO E., BOGLIONE G. — Terapia antidiabetica per via orale. *Minerva Medica* 47/1 (1956), 3.
171. MEHNERT H., MEHNERT B. — Zur Frage der Anwendung von BZ 55 oder D 860 als orale Antidiabetikum. *Münchn. med. Wschr.* 98 (1956), 1325.
172. MEHNERT H. — Der Einflub eines neuen antidiabetisch wirksamen Sulfonamids auf die Darmflora *Klin. Wschr.* 34 (1956), 644.
173. MELLINGHOFF K. — Klinische Endokrinologie des Pankreas. *Med. Klin.* 47 (1955), 2002.
174. MELLINGHOFF C. H. — Orale Diabetestherapie. *Med. Klin.* 51 (1956), 1497
175. METZLER W. S. — Treatment of Diabetes Mellitus with BZ 55. *Canad. M. A. J.* 74 (1956), 987.
176. MIHJCH E., PRINO G. — Etude de l'activité du N. Sulfanilyl n° 24 butyl carbamide sur le chien normal et pancréatectomisé. *Il farmaco* (Ed. Science) XI, n° 10, octobre 1956.
177. MILLER M., CRAIG J. W. — The Use of Tolbutamide (Orinase) in the Management of Various Types of Diabetes Mellitus and Studies of Possible Mechanisms of Its Action. *Metabolism* 5 (1956), 868.
178. MILLER W. L. jr., DULIN W. E. — Orinase, a new Hypoglycemic compound *Science* 123 (1956), 585.
179. MILLER M., CRAIG J. W. — Hypoglycemic Effects of 1-butyl-3-p-toluene Sulfonylurea Given Orally in Human Diabetic Subjects. *Metabolism* 5 (1956), 162.
180. MIRSKY J. A. — Insulinase, Insulinase-Inhibitoren und die Wirkung antidiabetischer Sulfonamide. *Metabolism* 5 (1956), 138.
181. MIRSKY I. A. et Coll. — The Relation of Various Variables to the Hypoglycemic Action of 1-Butyl-3-p-Tolylsulfonyl-urea in Patients with Diabetes mellitus *Metabolism* 5 (1956), 875.
182. MIRSKY I. A. et Coll. — Zur Hemmung der Insulinase durch antidiabetisch wirkende Sulfonamide. *Metabolism* 5 (1956), 156.
183. MIRSKY I. A. et Coll. — Ineffectiveness of sulfonylureas in alloxan diabetic rats. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 91 (1956), 475.
184. MIRSKY A. et al. — Hypoglycemic Action of Sulfonylureas in Patients with Diabetes mellitus. *Science* 123 (1956), 583.
185. MIRSKY A. — Action hypoglycémiant des sulfonamides hypoglycémians. *The Yearbook of Endocrinology* 1955-1956, p. 298-301.
186. MOHNIKE G. — Übersicht über die Diabetesbehandlung. *Mts. kurze f.d. ärztl. Fortbildg.* 6 (1956), 577.

187. MOHNIKE G., BIBERGEIL H. — Die Wirkung von N₁-sulfanilyl-N₂-n-butyl-carbamid auf den Blutzucker sowie auf den Serumspiegel an Phosphor, Kalium und Natrium eines Hundes mit Meta-Alloxan-Diabetes. *Arzneimittel-Forschung* 6 (1956), 391.
188. MOHNIKE G., BIBERGEIL H. — Die Wirkung von BZ 55 und D 860 auf den Blutzucker und den Serumspiegel an Phosphor Kalium und Natrium von Hunden. *Dtsch. med. Wschr.* 81 (1956), 900.
189. MOHNIKE G., HAGEMAN U. — Die Wirkung verschiedener Dosen von N₁-sulfanilyl-N₂-n-butylcarbamid beim Kaninchen. *Arzneim.-Forsch.* 6 (1956), 389.
190. MOHNIKE G. — Die Beeinflussung des Blutzuckers durch N₁-sulfanilyl-N₂-n-butyl-carbamid und Insulin beim Meta-Alloxan-Diabetes des Kaninchens. *Arzneim.-Forsch.* 6 (1956), 388.
191. MOORHOUSE J. A., KARK R. M. — Physiologic Actions of Orinase and Their Relationship to the Types of Diabetes in Man. *Metabolism* 5 (1956), 847.
192. MOREAU R. et al. — Note préliminaire sur le Traitement oral du Diabète par le N-(sulfonyl-p-méthyl-benzène)-N'-n-butyl urée. *Presse méd.* 64 (1956), 1261.
193. MORTIMORE G. E. et al. — Metabolic Effects of Orinase in Diabetes Including two cases Complicated bu other Endocrinopathies. *Metabolism* 5 (1956), 840.
194. MUNRO I. B., MURRAY D. — Effect of Carbutamide on Serum-Cholesterol. Level in Diabetes mellitus. *Lancet* 270 (1956), 1083.
195. MURRAY I., WANG. — The value of BZ 55 in control of Diabetes. *Brit. med. J.* 1 (1956), 452.
196. MUTING D. — Über Srumeiveib veränderungen nach der oralen Pераbreichung eines blutzuckersenkenden Sulfonamide (Invenol). *Klin. Wschr.* 34 (1956), 919.
197. MYLIUS K., STARK u. SALOMON. — Über phthalmologische Untersuchungsergebnisse an mit den neuen oralen Diabetesmitteln behandelten Patienten. *Pphthalmol. Ber.* 60 (1956), 75.
198. OGRYZLO M. A., HARRISON J. — The Effect of BZ 55 (Carbutamide) on Pancreatic Diabetes following pancreatectomy. *Canad. M. A. J.* 74 (1956), 977.
199. ORTEL S., MOHNIKE G. — Untersuchungen zur bakteriostatischen Wirkung hlutzuckersenkender Substanzen und ihrer Ausscheidungstprodukte. *Dtsch. med. Wschr.* 81 (1956), 902.
200. OTTO H. — Die Zitronensäureausscheidung im Harn nach Verabfolgung von N-(Methyl-Benzolsulfonyl)-N'-butylcarbamid (D 860). *Naturwissenschaften* 44 (1957), 12.
201. OTTO H. — Behandlung jugendlicher Diabetiker mit Sulfonylharnstoffderivaten. *Die Medizinische* 1956, 824.
202. PANTLEN H., SCHMIDT G., VULLERS R. — Perorale Diabetestherapie. *Arztl. Praxis* 8, 48 (1956), 9.
203. PELLIGRINI R., GALETTI F., DI NOIA V. — Contribution à l'étude du fonctionnement hépatique des diabétiques traités par la N₁ sulfanilyl N₂-butyl-carbamide. *Minerva Medica* 47 vol. 2, 4-73 (12.9.56).

204. PESTEL M. — Une nouvelle médication du diabète. Action hypoglycémisante de certains sulfamides administrés « per os ». *Presse Méd.* 63 (1955), 1635.
205. PESTEL M. — Etude d'un nouveau sulfamide hypoglycémiant. Son utilisation dans la thérapeutique du diabète. Indications et résultats. *Presse Méd.* 65 (1957), 36.
206. PFEIFFER E. F., SCHOFFLING K. u., STEIGERWALD H. — Die Ausscheidung von Nebennierenrinden-Hormonen während der Behandlung mit D 860 *Dtsch. Med. Wschr.* 81 (1956), 838.
207. PLATTNER H. — Diabètes traités par le « Nadisan ». *Praxis* 45 (1956), 352.
208. PLEIMES W. u., HUBER H. — Die Klinik der neuen peroralen Diabetesbehandlung und ihre Bedeutung für den zuckerkranken Bundesbahnbediensteten. *Der ärztliche Dienst* 17 (1956), 161.
209. PRESSER W. u., RITZERFELD W. — Untersuchungen zur bakterio-statischen Wirkung des Antidiabeticums Nadisan. *Med. Klinik* 51 (1956), 1520.
210. PROSIEGEL R. — Innere Medizin. Diabetes. *Medizinische Klinik* 49 (1954), 305.
211. PROSCHER H. u., TUTSCH D. — Erfahrungen bei der Behandlung chirurgischer Komplikationen des Diabetes mellitus mit Nadisan. *Die Medizinische*, 1956, 1262.
212. PURNELL R. et Coll. — Some Observations on the Mode of Action of Orinase. *Metabolism* 5 (1956), 778.
213. RAMEL Cl., HOHSTETTER J. R. — Traitement ambulatoire des diabétiques avec un sulfamidé hypoglycémiant. *Praxis* 45 (1956), 365.
214. RAUSCH-STROOMANN J. G., SAUER M. — Recherches sur les hormones cortico-surréaliennes sous l'effet du traitement par le N₁-Sulfanilyl-N₂-n-butyl-Carbamide. *Kl. Wchrs.* 34, n^{os} 25-26 (10 juillet 1956).
215. RAVINA A. — Etude d'un nouveau sulfamide antidiabétique. Indications cliniques et posologies. *La Presse Médicale* 64 (1956), 646.
216. RAVINA A., PESTEL M. — Indications pratiques du traitement du diabète sucré par les sulfamides hypoglycémisants administrés per os. Communication à la Société médicale des Hôp. de Paris, le 1^{er} juin 1956.
217. RECHENBERG H. K. — Diabetesbehandlung in der heutigen Praxis Schweizerische Medizinische Wochenschrift 86 (1956), 274.
218. RECKNAGEL K. — Diabetes mellitus-BZ 55-D 860 u. Glukagon. *Die Medizinische* 1956, 1633.
219. RENOLD A. E. et al. — Studies on the Site of Action of the Arylsulfonylureas in Man. *Metabolism* 5 (1956), 757.
220. RICKETTS H. T. — Composés sulfamides antidiabétiques actifs par voie buccale. *Ada Foresta*, vol. 9, n^o 3, mai-juin 1956.
221. RIDOLFO A. S. u., KIRTLEY W. R. — Klinische Erfahrungen mit Carbutamid, einem oral verabfolgt blutzuckersenkenden Stoff. *J. Amer. Med. Ass.* 160 (1956), 1285.
222. ROBBERS H. u., SPECK Fr. — Die Nadisanbehandlung des Diabetes mellitus *Dtsch. Med. Wschr.* 81 (1956), 1278.
223. RODRIGUES MINON I. L., JIMENA L. — Notre expérience dans le traitement oral du diabète du BZ 55. *Revista Chimica Espanola* 62-2 (31.7.1956).
224. ROUZAUD C. — Indications et résultats du BZ 55 (25 observations). *Concours Médical* (4.8.1956), 78, n^o 31.

225. SCALABRINO R. u., PASQUARIELLO G. — Sull'azione ipoglicemizzante di taluni sulfamidici per via orale. *Minerva Medica* 47 (1956), 5.
226. SCALABRINO R., u. PASQUARIELLO G. — Hypoglykaemische Wirkungen von einigen oral gegebenen Sulfonamiden. *Minerva Medica* 47 (1956), 270. (*J. Amer. Me. D'Assoc.* 161 (1956), 1909 réf.).
227. SCHNEEWEISS. — Praktische Hinweise für die Behandlung des Diabetes mellitus. *Berliner Medizin* 7 (1956), 234.
228. SCHOLT J. u., BANDER A. — Über die orale Behandlung des Diabetes mellitus mit D 860. *Dtsch. Med. Wschr.* 81 (1956), 825.
229. SCHULER C. — Erfahrungen mit der ambulanten proralen Diabetestherapie. *Arztl. Praxis* 8, 20 (1956), 14.
230. SCHNEEWEISS J., GASSMANN J. W. et BUDING A. — Etude clinique avec l'antidiabétique actif par voie buccale : Invenol. *Arztliche Wsch.* 11 (23.3.56).
231. SILBINGER E. — Sulphonamides and Hypoglycaemia. *Lancet*, 270 (1956), 347.
232. SIREK A., SIREK O. V. u., HANUS U. — Zur Wirkungsweise der antidiabetischen Sulfonamide. *Canadian Med. Ass. J.* 74 (1956), 960 (*Dtsche. Med. Wschr.* 81, 44 (1956), 1767 ref.).
233. SMITH A. E. — Chimiothérapie du Diabète. *Schweiz. Rundschau für Medizin* 45 (1956), 42.
234. SMITH G. W. u., KUMAR D. — Effect of BZ 55 on the Insulin Tolerance-Curve. *Canad. M. A. J.* 74 (1956), 997.
235. SONS E. u. VLIEN A. — Über einen entscheidenden Fortschritt in der Diabetesbehandlung. *Der Landarzt* 32 (1956), 152.
236. SORINO M. et Coll. — Primeros Resultados obtenidos en el tratamiento de 40 diabeticos con BZ 55 (Nadisan). *Medicina Clinica* 27 (1956), 90.
237. SOUTHWORTH H. — Urinary Changes Due to Sulfamilamide Administration. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 63 (1938), 41.
238. SPAULDING W. B. — Clinical Response to BZ 55. *Canad. Med. A. J.* 74 (1956), 992.
239. SPINGLER H. u., KAISER. — Die Bestimmung von N-(4-Methyl-benzol-sulfonyl)-N'-butyl-harnstoff in Serum *Arzheim-Forsch.* 6 (1956) 760.
240. SCHULER C. — Präventive Medizin u. Diabetesüberwachung. *Arztl. Mitteilug* 41 (1956), 247.
241. Von SONS E., VLIEN A. — Un pas décisif dans le traitement du diabète. *Der Lauda* 2 t. (10.3.56) 32-152.
242. SORIANO M., PIERA E., CASANUEVA A. — Premiers résultats du traitement de 40 diabétiques traités par le BZ 55. *Medicina Clinica* 27 (1956), 90-107.
243. STEIGERWALDT H., SCHOFFLING K. u., PFEIFFER E. F. — Das Verhalten von Aceton, Acetes sig-säure B-Oxybuttersäure, a-Ketoglutarsäure, Brenztraubensäure und Milchsäure nach D 860. *Dtsch. med. Wschr.* 81 (1956), 837.
244. STEIGERWALDT F. — Therapie-Kongreb Xarlsruhe 1956. *Med. Klinik* 51 (1956), 1688 ref.
245. STEIGERWALDT F. — Neue Möglichkeiten in der Diabetestherapie. *Med. Monatsschrift* 9 (1955), 793.

246. STEIGERWALDT H. u. GORLITZ F. — Ein Beitrag zur Frage des renalen Diabetes Die Medizinische 1956, 609.
247. STEIGERWALDT F. — Neue Möglichkeiten in der Diabetestherapie Bayerisches Arzteblatt 11 (1956) 43.
248. STEWART G. A., CROWLEY M. F., u. BLOOM Z. — Trial of an Oral Hypoglycaemic Agent in Diabetes. Brit. Med. Journ. 1 (1956) 440.
249. STICH W., MARK R., u. EHRHART H. — Porphyrinstoffwechsel und D 860. Dtsch. med. Wschr. 81 (1956) 846.
250. STICH W., MARK R. u. EHRHART H. — Untersuchungen über die Wirkung von D 860 auf Blut und Knochenmark. Dtsch. med. Wschr. 81 (1956) 844.
251. STOTTER G. u. SEIDLER J. — Der respiratorische Quotient (RQ) bei Zuckerkranken unter D 860 und Glukose. Dtsch. med. Wschr. 81 (1956) 837.
252. STOTTER W. u. CREUTZFELDT W. — Die Harnzuckerausscheidung unter Cortison bzw. Prednison und D 860. Dtsch. med. Wschr. 81 (1956) 840.
253. STOTTER G. — Perorale Diabetesbehandlung mit Sulfonyl-Harnstoff Derivaten. Mts. kurse f. d. ärztl. Fortbild. 6 (1956) 584.
254. STOTTER. — Bemerkungen zu dem Beitrag über Sérumeiweiß-veränderungen nach der oralen Verabreichung eines blutzuckersenkenden Sulfonamids « Invenol ». Klin. Wschr. 34 (1957) 1291.
255. STOTTER G., MOHNIKE G. u. CREUTZFELDT W. u. a. Belastungsversuche mit Glukose, Adrenalin und Glukagon bei Stoffwechselgesunden und Diabetikern unter D 860. Dtsch. med. Wschr. 81 (1956) 835.
256. STRATMANN F. W. — Zur Einführung neuer peroraler blutzuckersenkenden Substanzen in die ambulante Behandlung des Diabetes mellitus. Die Medizinische 1956, 1253, 36.
257. STUHLFAUTH K. u. ENGELHARDT-GOLKEL A. — Diabetes. Med. Klinik 48, 651.
258. STUHLFAUTH H., ENGELHARDT-GOLKEL A., MEHNERT H. u. ROTTENHOFFER H. — Moderne Diabetestherapie und ihre Grundlagen. Medf. Klinik 51 (1956) 1672.
259. TICE L. F. — Des produits actifs par voie buccale en remplacement de l'Insuline, attirent l'attention du monde. Pharmacy internationale, juillet 1956.
260. TOLOMELLI E. u. a. — Sull'azione antidiabetica di un nuovo sulfamidico. La Riforma Medica 70 (1956) 180.
261. TYBERGHEIN J. M. et al. Action of butyltolylsulfonylures on liver glycogenolysis. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 92 (1956) 322. C. A. 50 (1956) 14982 ref.
262. UHRY P., CIRILLI M. — Coma hypoglycémique au cours d'un traitement par les sulfamides hypoglycémisants chez un sujet non diabétique. La Presse médicale, 64 (1956) 1874.
263. UNGER R. H., DAVIDSON J. W. Jr. — Current Status of Aryl Sulfonylureas in Treatment of Diabetes Mellitus J. A. M. A. 162 (1956), 447.
264. UZAN. — Propos sur les sulfamides hypoglycémisants. Le diabète, n° 4 (1956).

265. VAUGHAN M. — In vitro Studies on the Action of Sulfanamide Hypoglycemic Agents Science, 123 (1956), 885.
266. VOELKEL A. — Über die Wirkung von insulinsynergistischen Substanzen und von Pantotheinsäure im Insulin-schock. Die Naturwissensch. 43 (1956) 208.
267. VOELKEL A. — Zur Beeinflussung der Zellgrenzflächenpermeabilität durch eine blutzuckersenkende Substanz (Nadisan). Die Naturwissensch. 43 (1956) 471.
268. VOELKEL A. — Erste Erfahrungen mit einer Insulin-Nadisan. Kombination zur Hypoglykämiebehandlung der Psychosen (Vorläufige Mitteilung) Klin. Wschr. 34 (1956) 210.
269. VOLHARD E. — Perorale Diabetesbehandlung Die Medizinische 1956, 202.
270. VOLK B. W. et Coll. — Mechanisms of Action of the Hypoglycemia-Producing Sulfonylurea Derivatives Metabolism 5 (1956) 894.
271. WALKER J. B. BZ 55 in Diabetes Brit. med. J. 1 (1956) 657.
272. WALKER G. et Coll. — Hypoglycaemic Sulphonamides in Treatment of Diabetes. Brit. med. J. 1 (1956) 451.
273. WALTHER H., WALZ H. — Kurzer Beitrag zur Nebenwirkung auf die haut bei der Anwendung des peroralen Antidiabeticums BZ 55 (Nadisan) Thérapie d. Gegenw. 95 (1956) 183.
274. WATT J. G. — Treatment of Unstable Diabetes Mellitus with BZ 55 and-Insulin. Canad. M. A. J. 74 (1956) 983.
275. WEHLING H. — Klinischer Bericht über 450 mit dem oralen Antidiabetikum Rastinon « Hoechst » (D 860) behandelte Diabetiker München. med. Wschr. 98 (1956) 1699.
276. WEILL M. J. — Essai clinique avec un nouveau sulfonamide hypoglycémiant oral : le BZ 55 Vortrag vor der Société de Médecine de Strasbourg 28.4.1956. Re F. Pres. Méd. 64 (1956) 1126.
277. WERNER R. — Vor einer Revolution in der Diabetesbehandlung. Med. Klinik 50 (1955) 1837.
278. WEIS. W. — Blutzuckersenkende Sulfonamide. Subsidia med. (Wien) 8 (1956) 50.
279. WENGER V. — Zur Wirkungsweise peroraler Antidiabetika Sulfonylharnstoff und Hypophysen-Nebennieren-system. Dissertation Zurich (1956).
280. WHITESIDE J. D. — Sulphonyl-Urea Compounds in Diabetes mellitus. The Lancet 271 (1956) 253.
281. WICK A. N. et Coll. — The Action of a Sulfonylurea Hypoglycemic Agent (Orinase) in Extrahepatic Tissues Metabolism 5 (1956) 739.
282. WILDBERGER L., RICKETTS T. — Effects of sulfonylurea drugs in hospitalized diabetic patients. J. A. M. A. 162 (1956) 1045.
283. WILLIAMS R. H., TUCKER B. W. — Hypoglycemic Actions of Tolbutamide and Carbutamide. Metabolism 5 (1956) 801.
284. WILDER SMITH A. E. — Chimiothérapie du Diabète. Praxis 45 (1956) 977.
285. WILLIAMS R. H. — Recent Advances Relative to the Treatment of Diabetes. 130 th Meet Am. Chem. Society, 16-21-9. 56.
286. WITTENHAGEN G., MOHNIKE G. — Über das Ausscheidungsprodukt von D 860 (I. Teil). Dtsch. med. Wschr. 81 (1956) 887.

287. WITTENHAGEN G., MOHNIKE G. — Über das Ausscheidungsprodukt von D 860 (Fortsetzung und Schlub). Dtsch. med. Wschr. 81 (1956) 25.
288. WOLFF F. W. et al. — Trial of an Oral Hypoglycaemic Agent in Diabetes. Brit. med. J. 1 (1956) 440.
289. WRENSHALL G. A. — Extractable Insulin of the Pancreas and Effectiveness of Oral Hypoglycaemic Sulfonylureas in the Treatment of Diabetes in Man-A Comparison. Canad. M. A. J. 74 (1956) 968.
290. YOUNG F. G. — Hypoglycaemic and Antidiabetic Sulphonamides. Brit. med. J. 1 (1956) 431.
291. — Ein wirksames orales Antidiabetikum Die Therapiewoche 6 (1955) 96.
292. — Digitalis, Rauwolfia und « BZ 55 ». Berliner Arzteblatt 68 (1955) 488.
293. — Oral Treatment of Diabetes Mellitus with Carbutamide. J. A. M. A. 161 (1956) 991.
294. YOUNG F. G. — Tolbutamide. The Lancet 272 (1957) 259.
295. — Sulfonamide Hypoglycemic Agents. Am. J. Pharmacy 1956, 209.
296. — Orally Given Antidiabetic Sulfonamide Compounds. J. A. M. A. 160 (1956) 1320.
297. — Insulin-Sparing Sulfonamides. J. Clin. Endocrin. Metab. 16 (1956) 821.
298. — Sulphonamides and Hypoglycaemia. The Lancet 270 (1956) 193.
299. — Sulphanyl-Urea Compounds in Diabetes Mellitus. The Lancet 271 (1956) 180.
300. — BZ 55. Canad. M. A. J. 74 (1956) 1000.

3596. — Imprimerie JOUVE, 15, rue Racine, Paris. — 9-1957
